

UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINFLÜSSE AUF DIE ENTWICKLUNG  
DER TOTENSTARRE UND DEREN  
BEZIEHUNG ZU ATP NACH TETRACYCLINBEHANDLUNG

von

VOLKER HERZAU

1966





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



UNTERSUCHUNGEN ÜBER EINFLÜSSE AUF DIE ENTWICKLUNG  
DER TOTENSTARRE UND DEREN  
BEZIEHUNG ZU ATP NACH TETRACYCLINBEHANDLUNG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von  
VOLKER HERZAU  
aus Erfurt

MAINZ 1966

Dekan: Professor Dr. G. Korting  
Referent: Privatdozent Dr. med. H.-J. Wagner  
Korreferent: Professor Dr. med. et phil. K. Wagner  
Tag der mündl. Prüfung: 16. Februar 1966



Gesamtherstellung:

Ditters Bürodienst Mainz

# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                 | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung .....                                                                             | 1     |
| II. Mechanismus der Totenstarre .....                                                           | 2     |
| a) Geschichtliches .....                                                                        | 2     |
| b) Die heutigen Anschauungen über die Entstehungsweise<br>der Totenstarre .....                 | 6     |
| 1. Starrefördernde Reaktionen .....                                                             | 7     |
| 2. Starreverzögernde Reaktionen .....                                                           | 8     |
| c) Einfluß der Temperatur auf die Totenstarre .....                                             | 9     |
| d) Einfluß des Nervensystems .....                                                              | 10    |
| e) Einflüsse durch die Vorgeschichte des Muskels .....                                          | 10    |
| f) Einfluß des Wassergehaltes des Muskels .....                                                 | 11    |
| III. Muskelverkürzungen im Rigor Mortis und der "Tau"-Rigor ..                                  | 12    |
| IV. Einfluß von Tetracyclin auf den Muskelstoffwechsel<br>im Hinblick auf die Totenstarre ..... | 14    |
| EIGENE UNTERSUCHUNGEN                                                                           |       |
| V. Material und Methodik .....                                                                  | 16    |
| a) Registrierung der Totenstarre .....                                                          | 17    |
| b) ATP-Analyse .....                                                                            | 17    |
| c) Statistische Auswertung .....                                                                | 18    |
| VI. Ergebnisse .....                                                                            | 20    |
| a) Die zeitliche Ausbildung der Totenstarre .....                                               | 20    |
| b) ATP-Analysen im Blut .....                                                                   | 22    |
| 1. Vorversuch .....                                                                             | 22    |
| 2. Tetracyclintiere und ihre Kontrollen .....                                                   | 22    |
| 3. Prüfung der Meßgenauigkeit .....                                                             | 22    |
| VII. Diskussion .....                                                                           | 23    |
| VIII. Zusammenfassung .....                                                                     | 26    |
| IX. Literaturverzeichnis .....                                                                  | 28    |



## I. EINLEITUNG

Der Ermittlung der Tatzeit kommt in strafrechtlichen und zivilrechtlichen Verfahren große Bedeutung zu. In diesem Rahmen ist es ein besonderes Anliegen der gerichtsärztlichen Praxis, den Zeitpunkt des Todes nachträglich möglichst genau bestimmen zu können. Ihre Diagnostik stützt sich dabei auf die Altersbestimmung von Körperflüssigkeiten und vor allem auf Leichenerscheinungen, die durch den toten Organismus und dessen Umgebung hervorgerufen werden (vergl. die Übersicht von WAGNER 1960 b). Die ersten Beobachtungen, die in diesem Sinne an der Leiche gestellt werden können, sind im Temperaturabfall, den Totenflecken sowie der Totenstarre zu erblicken, aber fast gleichzeitig lassen sich schon mikroskopisch Gewebsveränderungen durch zelleigene Fermente nachweisen. Diese autolytischen Vorgänge sind innerhalb weniger Stunden bei der Sektion auch makroskopisch zu erfassen. Zusätzlich zu dieser abakteriellen Zerstörung des Gewebes kommt es, schon aufgrund der physiologischen Besiedelung des Organismus mit Bakterien, sofort nach dem Tode zu Zersetzungs Vorgängen durch Mikroorganismen. Die Ursachen, die zu den obengenannten Erscheinungen führen, sind alle sehr komplexer Natur, da - außer dem jeweiligen Zustand des Organismus unmittelbar vor dem Tode - äußere Einflüsse in hohem Maße das zeitliche Auftreten sowie den Grad der zu erhebenden Befunde bestimmen. Der Gerichtsarzt muß also allen Bedingungen Rechnung tragen, denen die von ihm untersuchten Leichen vor und nach dem Tode unterworfen waren, wenn ihm nicht grobe Fehlbeurteilungen bei der Schätzung des Leichenalters unterlaufen sollen.

In diesem Zusammenhang untersuchte WAGNER 1960 im Hinblick auf den steigenden Verbrauch von Antibiotica und Sulfonamiden in der ärztlichen Praxis sowie auf den deutlich konservierenden Effekt dieser Substanzen auf tierisches Gewebe, inwieweit das Zusammenspiel dieser Faktoren forensische Bedeutung erlangt, nachdem M.SELLES 1956 den ersten Hinweis auf eine antibiotisch bedingte Verzögerung der Fäulnisvorgänge gegeben hatte. Hierbei zeigte sich, daß im Tierversuch nach ante mortem erfolgter Antibiose eine zum Teil noch nach 8 Wochen deutliche makroskopisch und mikroskopisch sichtbare Fäulnishemmung eintrat, obwohl verschiedene Antibiotica in einer Dosierung gegeben wurden, die keinen Blut- oder Gewebsspiegel erzeugen konnten, bei dem Proteusbakterien, die die wesentlichen Fäulnisbakterien darstellen, in ihrem Wachstum gehemmt werden.

Darüber hinaus ergaben noch gezielte bakteriologische Untersuchungen in einem Zeitraum von 2 (GRAU) bzw. von bis zu 8 Wochen p.m. (WAGNER und GILLISSEN), daß die fäulnishemmende Wirkung aller untersuchten Antibiotica mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht allein einer spezifischen Wachstumshemmung zuzuschreiben ist, denn es zeigte sich weder qualitativ und quantitativ noch hinsichtlich der Resistenzprüfung ein Unterschied zwischen den mit Antibiotica behandelten und den Kontrolltieren. Diese Beobachtungen weisen eindeutig darauf hin, daß Antibiotica und Sulfonamide neben ihrem indirekten antibakteriellen auch einen direkten "unspezifischen" Einfluß auf den Makroorganismus ausüben.

Postmortale Messungen der Temperatur (WAGNER 1960 b) und des pH, wobei zum Teil deutliche Unterschiede zwischen Kontrolltieren und Antibiotica-Tieren gefunden wurden, konnten im Sinne dieser Ergebnisse gewertet werden. Im Zusammenhang damit fiel WAGNER auf, daß bei Ratten nach Achromycinbehandlung die Totenstarre besonders rasch einsetzt, was allein mit einer direkten Beeinflussung des Muskel- oder Nervenstoffwechsels durch Tetracyclin erklärt werden kann.

Bei der Frage nach dem Wirkungsmechanismus, der die Verkürzung der prä-rigorösen Phase herbeiführt, ergibt sich die Notwendigkeit, die physiologisch-chemischen Vorgänge im Muskel bei Entstehen des Rigor Mortis sich zu vergegenwärtigen. Diese chemischen Veränderungen wurden lange mißverstanden und erst in neuerer Zeit aufgeheilt.

## II. MECHANISMUS DER TOTENSTARRE

### a) Geschichtliches

Abgesehen von der vitalistischen Deutung NYSTENS (1811), der die Starre im Sinne einer Kontraktion als die letzte Lebensäußerung der Muskeln gegen den Einfluß chemischer Kräfte ansah, sowie von SOMMERs physikalischer Theorie, nach der die Ursache in einer Kohäsion von Teilchen zu suchen wäre, dacht man lange, daß es sich bei diesem Vorgang um eine Koagulation handeln würde. Während J.MÜLLER (1840) glaubte, die Totenstarre sei durch Gerinnung des Blutes und der Lymphe innerhalb ihrer Strombahn im Muskel verursacht, erklärte BRÜCKE (1842) sie damit, daß ein aus dem Blut stammender Nährstoff, analog zur Blutgerinnung, im Muskel koaguliert. Dagegen kam KUSSMAUL 1856 aufgrund seiner Experimente zu dem Schluß, der Rigor Mortis sei durch chemische Veränderungen von muskeleigenen Stoffen bedingt.

Diese Annahme hat KÜHNE 1859 unterbauen können, denn er fand im Muskelpreßsaft von Fröschen nach etwa 6 Stunden eine "freiwillige Gerinnung" einer Substanz, die er später (1864) "Myosin" nannte, und zusätzlich zeigte sich an dem ausgepreßten Muskel eine verminderte Rigidität. Er glaubte daher aufgrund der gemachten Beobachtungen, in "Myosin" das chemische Substrat der Leichenstarre gefunden zu haben und schenkte der Tatsache, daß der Muskelpreßsaft gleich nach der Koagulation saure Reaktion zeigte, wenig Beachtung. Er maß dieser Erscheinung nur sekundäre Bedeutung zu, ebenso wie DU BOIS-REYMOND (1859 a und b), der zuerst experimentell beweisen konnte, daß der intra vitam neutral reagierende Muskel im Verlauf der Totenstarre eine Säure freisetzt, die er für Milchsäure hielt. Jedoch schon ein Jahr später hielten HARLESS, und danach SCHIPILOFF (1882) und MAGNANIMI (1900) die Säurebildung für die primäre Ursache der Muskelstarre. Die Frage, welche Säure man postmortal im Muskel vorfand, war allerdings noch Gegenstand heftiger Kontroversen. Viele Autoren leugneten das Vorkommen von freier Milchsäure (ASTASCHEWSKY; BLOME; HEFFTER; RÖHRMANN), während wiederum andere glaubten, diese Säure in ihren Experimenten nachgewiesen zu haben (RANKE; BÖHM; WERTHER; SALKOWSKI; OSBORNE; v.FÜRTH 1903 a, b). Aber nach den exakteren Untersuchungen von FLETCHER, HOPKINS und WINTERSTEIN (FLETCHER 1902, 1904; FLETCHER und HOPKINS 1907; WINTERSTEIN 1907) konnte die postmortale Milchsäurebildung, bedingt durch den Fortfall der Sauerstoffversorgung, als bewiesen gelten, und die Verbindung dieser Ergebnisse mit der Kontraktionstheorie von ENGELMANN und M'DOUGALL führte in den folgenden Jahren zur Entwicklung der sogenannten Säurequellungstheorie (MEIGS; v.FÜRTH und LENK; v.FÜRTH 1919; WINTERSTEIN 1923; WEBER 1921). Hierbei ging man von der Beobachtung aus, daß die Hydratationstendenz der Eiweiße am isoelektrischen Punkt am geringsten ist, während anionisches und kationisches Eiweiß stärker quillt (GRASSMANN und TRUPKE). Der gleiche Vorgang wurde auf die Muskelfibrillen übertragen, die infolge des sauren Milieus große Mengen Wasser aufnahmen und dadurch starr wurden. Hieraus ließen sich die schon lange bekannten Verkürzungen im Rigor Mortis (vgl. HOFMANN) ebenso zwanglos erklären wie die Tatsache, daß ermüdete Muskeln schneller erstarren als frische.

In den gleichen Jahren wurde von WACKER eine eigene Auffassung vertreten, die vor allem eine Erhöhung des osmotischen Drucks als Ursache der physikalischen Veränderungen des Muskels annahm. Auch diese Theorie war im Grunde eine Säuretheorie und berücksichtigte ebenso wie die Anhänger der Quellungstheorie nicht die Beobachtungen von KÜHNE, CL. BERNARD und TISSOT an verhungerten Tieren, daß sich auch ohne Freisetzung von Säure

die Totenstarre entwickeln kann. Erst in den zwanziger Jahren erinnerte man sich dieser Befunde und bestätigte die Möglichkeit eines alkalischen Rigor nach Verhungern (WACKER; BATE-SMITH 1936). Aber schon vorher hatten Tiere, die mit Insulin oder Monohalogenacetat vergiftet wurden, die gleichen Erscheinungen gezeigt, ja die Starre trat in diesen Fällen besonders rasch ein (Insulin: HOET und MARKS; BAUR, KUHN und WACKER; SMITH 1930 a; Monohalogenacetat: SCHWARTZ und OSCHMANN; LUNDSGAARD; SMITH 1930 b). Man mußte also zu der Auffassung gelangen, daß die Starre nicht wegen, sondern trotz der Lactatbildung entsteht (EMBDEN 1930), d.h. die Glycolyse muß Reaktionen, die den Rigor Mortis bedingen, aufhalten. LUNDSGAARD konnte nun bei seinen Versuchen an mit Monojodacetat vergifteten Muskeln die Beziehungen zwischen Glycolyse und Muskelenergie aufhellen, und er schlug vor, daß die Kontraktionsenergie aus der Spaltung von "Phosphagen" gewonnen wird, während die exergonische Lactatproduktion aus Glycogen (MEIER und MEYERHOF) die Energie zur "Phosphagen"-Resynthese liefert. Dieses "Phosphagen" wurde von EGGLETON und EGGLETON (1927) im Froschmuskel entdeckt und unabhängig davon von FISKE und SUBBAROW (1927), die als erste erkannten, daß es sich hierbei um Kreatinphosphat (CP) handelt (1929 a). Aber schon vor dieser Entdeckung konnten URANO sowie FOLIN und DENIS zeigen, daß das Muskelkreatin in vivo nicht in freier Form vorliegt. URANO hatte im besonderen schon 1907 einen klaren Hinweis auf die Bedeutung der Kreatinfreisetzung für den postmortalen Muskelstoffwechsel gegeben.

Die Kreatinhydrolyse konnte aber dennoch keine befriedigende Erklärung für den Rigor Mortis geben. Denn nach wie vor liefen die Elastizitätsveränderungen im normalen Muskel mit der Milchsäureproduktion und der damit verbundenen Wärmefreisetzung am engsten parallel (SMITH 1930 b; BATE-SMITH 1939). Zum anderen ließ sich die Möglichkeit eines alkalischen Rigor nicht mehr widerlegen. E.C.SMITH erhob daher (1930 b) die Forderung nach einer dritten Veränderung, die in Beziehung zur Starre und zur Lactatproduktion bzw. zur CP-Hydrolyse steht.

Untersuchungen über die Adenylsäure im Muskel (EMBDEN und ZIMMERMANN) sowie die Freisetzung von Ammoniak während der Kontraktion und bei Einsetzen der Totenstarre (EMBDEN; G.SCHMIDT) führten zu der Entdeckung der Adenosintriphosphorsäure durch LOHMANN (1929, 1931) und unabhängig davon durch FISKE und SUBBAROW (1929 b). Diese Entdeckung ebnete den Weg für die heutigen Anschauungen über den Tätigkeitsstoffwechsel des Muskels, der auf das engste mit dessen postmortalen Reaktionen verknüpft ist (vgl. hierzu die Übersichten von NEEDHAM; WEBER und PORTZEHL). Denn mit Ausnah-

me der vom Kreislauf abhängigen Reaktionen können nach dem Tode zunächst alle die chemisch und energetisch gekoppelten Zyklen ablaufen, die den Muskelstoffwechsel innerhalb des Lebens bestimmen. Für den Muskel, dessen aerobe Restitutionsvorgänge blockiert sind, bedeutet das den Abbau seiner energetisch hochwertigen Verbindungen. Es liegt daher nahe, hierin den Mechanismus der Totenstarre zu suchen.

Der Abbau des Glycogens ist am längsten bekannt (NASSE 1869; WERTHER). Aber durch einen noch nicht völlig geklärten Mechanismus kommt es dabei nicht zu einem vollständigen Glycogenverbrauch (LAWRIE, MANNERS und WRIGHT; DÖRING). BATE-SMITH und BENDALL (1949) erklärten diesen Befund mit einer pH-abhängigen Hemmung der Phosphohexokinase, die ihre Aktivität bei einem pH  $< 5,5$  einstellt. Die Spaltung des Kreatinphosphats ist für den sauren und den alkalischen Rigor bewiesen (EGGLETON und EGGLETON; LUNDSGAARD; BENDALL 1951), und 1943 konnte ERDÖS am Kaninchen zeigen, daß mit Starre immer ein ATP-Schwund im Muskel verbunden ist. BATE-SMITH und BENDALL (1947 a, 1949; BENDALL 1951) bestätigten diese Entdeckung für sauren und alkalischen Rigor. Entsprechende Resultate zeigten sich beim Wal- (MARSH 1952 a), Pferde- (LAWRIE) und Rindermuskel (MARSH 1954). Auch die fermentative ATP-Bestimmung am Kaninchen durch DÖRING (DÖRING; DÖRING, KORINTH und SCHMIDT) unterstützte diese Ergebnisse.

Am Ende der ATP-Spaltung ist der elastische Dehnungswiderstand des Kaninchenpsoas auf mindestens das 10fache des Anfangswertes gestiegen (BATE-SMITH und BENDALL 1947 a; 1949; ERDÖS). Es ist dabei gleichgültig, ob die Starre mit einer Verkürzung verbunden ist oder nicht (BATE-SMITH und BENDALL 1947 a, 1949). Die natürliche Dehnbarkeit des Muskels ist also offenbar an eine genügende ATP- oder CP-Konzentration gebunden, denn nach Vergiftung des Muskels mit thilopriven Substanzen, die alle den restituierenden Kohlenhydratzzyklus blockieren, finden sich die gleichen Relationen (ERDÖS). Die Frage, welche der beiden Verbindungen letztlich wirksam ist, wird durch das Verhalten von Aktomyosin-Lösungen und glycerinwasserextrahierten Muskelfasern beantwortet, wenn man das Aktomyosin als Träger der Muskelelastizität in vivo ansieht (PORTZEHL 1952). Ohne ATP bilden die Moleküle von F-Aktin und Myosin ein anastomosierendes Netzwerk von Proteinfäden, und das System besitzt eine hohe Viskosität. Zusatz von ATP vermag aber die Zähigkeit wesentlich zu verringern (PERRY 1956 a). Noch eindeutiger sind die Ergebnisse von Hildegard PORTZEHL (1952): Die Modellfaser aus Kaninchenpsoas hat ohne ATP und ohne CP den gleichen

Elastizitätsmodul wie der starre Kaninchenpsoas von BATE-SMITH und BENDALL, während eine ATP-Konzentration von  $3-5 \times 10^{-3}$  mol. allein ihn um mehr als eine Zehnerpotenz herabsetzt.

Ein totenstarrer Muskel ist also ein Muskel ohne ATP. Alle "starreerzeugenden" Substanzen und alle Einflüsse, die den Eintritt der Starre verzögern, wirken indirekt über den ATP-Stoffwechsel.

#### b) Die heutigen Anschauungen über die Entstehungsweise der Totenstarre

Die heutigen Vorstellungen über die Ultrastruktur dieses Vorganges basieren auf dem Muskelmodell von HANSON und HUXLEY (1955): Solange der "Weichmacher" ATP vorhanden ist, d.h. die Dissoziation der Aktomyosinteilchen durch dessen Bindung an die kontraktile Struktur erhalten bleibt (WEBER 1962), können die Aktinfilamente aus den A-Banden (i.e. Myosinfilamente) leicht herausgezogen werden. Nach Abbau des ATP aber tritt eine starre Assoziation der Filamente in der Stellung ein, in der sie sich vor dem ATP-Mangel befanden. Die Dehnbarkeit des Muskels fällt auf den Wert des neugebildeten Aktomyosinkomplexes der A-Banden und des freien Teils der Aktinfilamente der I-Banden ab.

Die Theorie wird gestützt durch die im Röntgenbild beobachtete Auskristallisation fester Aktin-Myosin-Brücken (HUXLEY) sowie durch die höhere Löslichkeit der kontraktilen Eiweiße im erholten Muskel, d.h. in Gegenwart von ATP (DEUTICKE; WEBER und MEYER; WEBER und PORTZEHL). Dieser "Deuticke-Effekt" wurde schon von KUSSMAUL (1856) und SAXL beobachtet, konnte aber in jener Zeit nur als Beweis für die Richtigkeit der Gerinnungstheorie von KÜHNEN angesehen werden. Die Auffassung der Starre als eine "interfilamentäre Reaktion" stammt von E.C.BATE-SMITH (1948) und zeigt bis heute die beste Übereinstimmung mit den Beobachtungen am starren Muskel und dessen Modell (BENDALL 1951, 1960; WEBER 1962; DAVIS 1963).

Wenn sich also die Elastizität des Muskels verändern soll, muß das Gleichgewicht zwischen Resynthese und Spaltung des ATP in Richtung des Abbaues verschoben werden. Die ATP-Konzentration muß dabei unter einen bestimmten kritischen Wert abgesunken sein, da die elastischen Eigenschaften des Muskels sich auch nach Ermüdung bis zum Verlust der normalen Erregbarkeit nicht verändern (BÄSSLER).

## 1. Starrefördernde Reaktionen

Über die einzelnen Reaktionen des postmortalen ATP-Abbaus, für den eine Vielzahl von Enzymen direkt und indirekt verantwortlich sein können, herrscht noch keine volle Klarheit. Die höchste ATP-ase-Aktivität besitzt wohl das kontraktile Element des Muskels, das klassische Myosin (ENGELHARDT und LJUBIMOWA). Es stellt einen Komplex aus zwei fibrillären Proteinen dar; das eine wird F-Aktin genannt nach seinem Entdecker F.B.STRAUB, das andere L-Myosin nach G.SCHRAMM und H.H.WEBER, die es als erste isoliert haben. L-Myosin und dessen Komplex mit Aktin, das sogenannte Aktomyosin, spalten im Gegensatz zu F-Aktin ATP. Die Aktomyosin-ATP-ase steht unter der Kontrolle des von MARSH entdeckten "relaxing factor" (MARSH 1951, 1952 b; BENDALL 1952, 1953). Der Faktor hebt die chemische und die mechanische Interaktion (ATP-Spaltung bzw. Kontraktion) von Aktin und Myosin auf. Dadurch fällt in Gegenwart von ATP und bestimmten Muskelgrana, die den Erschlaffungsfaktor bilden (PORTZEHL 1957), die hohe ATP-ase-Aktivität von Aktomyosin auf die 10 mal geringere von L-Myosin (NAGAI, MAKINOSE und HASSELBACH). Die Produktion des Faktors ist an Magnesium-ATP gebunden. Unterhalb bestimmter ATP-Konzentrationen und in Gegenwart kleiner Calciummengen ( $[Ca^{++}] > 10^{-4}$  mol) sind die Grana inaktiv (HASSELBACH und WEBER). Nach BRIGGS und PORTZEHL steigt ihre Aktivität mit der Wasserstoffionenkonzentration.

Neben diesen beiden Enzymen besitzt das Sarkoplasma ebenfalls eine an Muskelgrana gebundene ATP-ase-Aktivität (KIELLEY und MEYERHOF). Nach ULBRECHT, ULBRECHT und WUSTROW spalten 500 mg Granaeiweiß und 8 g Aktomyosin (natürliches Mengenverhältnis in 100 g Muskel) ungefähr je 150  $\mu$ Mol ATP/min! Es ist dabei allerdings sehr die Frage, inwieweit die Herstellung der Präparate zu einer unphysiologischen Aktivierung der Grana-ATP-ase geführt hat. So ist es zum Beispiel bekannt, daß ein Teil der ATP-asen der Sarkosomen durch Schädigung der Membran und Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung aus einem latenten in ein aktives Stadium übergehen (MALEY und JOHNSON; SCHNEIDER; SLATER). PERRY (1956 b) und BENDALL (1960) kommen daher zu dem Schluß, daß die mitochondrialen ATP-asen durch die postmortale Entgleisung des Muskelstoffwechsels - im besonderen durch den pH-Abfall - aktiviert werden und damit die wesentliche Rolle im ATP-Abbau einnehmen. Diese Annahme wird noch durch Untersuchungen an isolierten Mitochondrien gestützt, denn es zeigte sich, daß ein Abfall der intramitochondrialen ATP-Konzentration eine Schädigung dieser Grana hervorrief (BRENNER-HOLZACH und RAAFLAUB; CONELLY und LARDY).

Nur eine geringe Rolle spielt wahrscheinlich die ATP verbrauchende Calciumpumpe des endoplasmatischen Retikulums. HASSELBACH und MAKINOSE unterscheiden eine "basale" ATP-ase mit niedriger von einer "Extra"-ATP-ase mit 7 mal höherer Aktivität. Die letztere leistet die Konzentrationsarbeit für die Calciumspeicherung in den Vesikeln des endoplasmatischen Retikulums und stellt ihre Tätigkeit erst ein, wenn die Ca-Konzentration "außen" auf etwa  $10^{-3}$  mol  $\text{Ca}^{++}$  abgesunken ist. Auch den Zellkern-ATP-asen (SIEBERT; FISCHER, SIEBERT und ADLOFF) kommt wohl im postmortalen ATP-Abbau keine große Bedeutung zu, zumal noch nicht feststeht, inwieweit ein ATP-Gefälle zum Zellkern hin den ATP-Spiegel des Cytoplasmas herabsetzen kann. Der Gehalt des Karyoplasmas an "energiereichen Phosphaten" wird jedenfalls durch das Fehlen eines Kohlenhydratspeichers schnell verbraucht sein.

Auf einem anderen Mechanismus beruht die Wirkung der Desaminasen, indem sie die Adeninnukleotide aus dem ATP-Zyklus ausschalten. BENDALL und DAVEY konnten diesbezüglich zeigen, daß der mit beschleunigtem ATP-Abbau verbundene Starreeintritt von einer beinahe äquimolaren Freisetzung von Ammoniak und Inosinnukleotid begleitet ist. Als Substrat für diese Enzyme kommt ADP, das Spaltprodukt der ATP-asen, und AMP in Frage. Die Bildung von AMP wird durch die von KALCKAR entdeckte Myokinase katalysiert:  
 $2 \text{ ADP} \rightleftharpoons \text{ATP} + \text{AMP}$  (KALCKAR; KALCKAR und COLOWICK). Da die Adeninnukleotide neben anderen Polyorthophosphaten die wirksamsten "Weichmacher" sind (PORTZEHL 1952), läßt sich also hierin ebenfalls ein starrefördernder Faktor erblicken.

## 2. Starreverzögernde Reaktionen

Diese Abbauvorgänge können - je nach der Vorgeschichte des Muskels - eine gewisse Zeit durch die Glycolyse und die "Lohmann-Reaktion" kompensiert werden. Bei der letzteren wird ATP durch Kreatinphosphat resynthetisiert (LOHMANN 1934). Entsprechende Phosphatübertragungen von "energiereichen Phosphaten" (LIPMANN) auf ADP resynthetisieren das ATP bei der Glycolyse. Als Phosphatdonatoren reagieren hier das 1,3-Diphosphoglycerat und das Phosphoenolpyruvat. Hierdurch werden pro Mol Glycogen-Glucose drei Mol ATP durch Transphosphorylierung auf ADP gebildet (vgl. Übersicht von LANG, l.c., S. 31 ff.). Als Maß für die Abnahme der Glycogenreserven (G) kann der pH-Wert des Muskels dienen, der in den Grenzen von 7,30 - 5,70 in linearem Verhältnis zur Lactatproduktion (LA) und somit zur ATP-Resynthese steht:

$$\frac{\Delta \text{LA}}{\Delta \text{pH}} \equiv \frac{\Delta \text{G}}{\Delta \text{pH}} \equiv 65 \text{ mval H}^+/\text{pH} \text{ und g Kaninchenpsoas} \equiv \text{Resynthese}$$

von 97,5 mmol ATP aus ADP (BATE-SMITH und BENDALL 1956; BENDALL 1960). Unterhalb des pH-Wertes 5,70 verlangsamt sich die Glycolyse und wird bei pH 5,3 vollkommen gehemmt (BENDALL 1960). Das erklärt die oben erwähnte Beobachtung von Restglycogen nach vollendeter Starre.

Solange nun die ATP-Resynthese den ATP-Spiegel über einem bestimmten Wert ("critical level" nach BENDALL) halten kann, treten keine physikalischen Veränderungen im Muskel ein. Dieser "kritische Spiegel" ist bei hohen Glycogenreserven niedrig, beim alkalischen Rigor jedoch hoch, denn die Aktivität des Marsh-Faktors steigt mit fallendem pH (BRIGGS und PORTZEHL). Das bedeutet, daß der alkalische Rigor - wie es CL. BERNARD schon beobachtet hatte - eine verkürzte praerigoröse Phase zeigen wird, und zwar nicht nur wegen der geringen ATP-Resynthese, sondern zusätzlich noch durch die günstigen Bedingungen für die Aktivität der myofibrillären ATP-ase. Daraus läßt sich folgern, daß der Muskel sich während der Ausbildung der Starre zusätzlich verkürzen wird (s.u.), denn ATP-Spaltung durch die Aktomyosin - ATP-ase bedeutet immer eine entsprechende Spannungs- bzw. Arbeitsentwicklung (WEBER 1951, 1962).

### c) Einfluß der Temperatur auf die Totenstarre

Naturngemäß ist die Geschwindigkeit der postmortalen Reaktionen und somit der physikalischen Veränderungen des Muskels nach dem Tode in bestimmten Grenzen abhängig von der Temperatur, und es ist auch schon lange bekannt, daß Temperaturerhöhung den Starreeintritt beschleunigt, während er durch Kälte verzögert wird (KRAUSE 1853; KÜHNE 1859; BIERFREUND; NAGEL; BAUMANN; MORGENSTERN). Nach BATE-SMITH und BENDALL (1956) ist der Temperaturkoeffizient ( $Q_{10}$ ) für die Dauer der praerigorösen Phase gleich dem für die chemischen Veränderungen, d.h. die Beziehungen zwischen der Temperatur und der Dauer der praerigorösen Phase werden allein durch den Einfluß der Temperatur auf die chemischen Abbauvorgänge bewirkt. Der Temperaturkoeffizient für die Veränderungen im pH sowie der ATP- und CP-Konzentration ist bei gleichen Spezies derselbe. Im Bereich von 17 - 37°C liegt er z.B. für Kaninchenmuskeln bei 1,55 (BATE-SMITH und BENDALL 1956), für Rindermuskeln bei 1,90 (MARSH 1954). Er wächst mit steigender Temperatur.

#### d) Einfluß des Nervensystems

Neben der Temperatur hat aber auch das Nervensystem einen unverkennbaren Einfluß auf die Ausbildung der Totenstarre. Werden nämlich motorische Nerven vor oder nach dem Tode durchschnitten, so tritt ebenso wie nach Ausschaltung zentraler Regionen (BIERFREUND; BOSCH und BRUNO) die Totenstarre in den gelähmten Muskeln später ein (BROWN-SEQUARD; v.EISELSBERG; v.GENDRE; AUST; BIERFREUND; MEIROWSKI 1899). Curare hebt diesen beschleunigten Einfluß der Nerven auf (v.GENDRE; AUST; BIERFREUND; NAGEL). Parallel dazu ließ sich eine Steigerung der Glycolyse durch den Einfluß des intakten Nervensystems allein (LANGENDORFF; GROSS) sowie durch subminimale indirekte Reizung nach Neurotomie nachweisen (MEIROWSKI 1899, 1902). Diese Beobachtungen ließen vermuten, daß auf Impulse des Zentralnervensystems hin geringe Acetylcholinmengen an den motorischen Endplatten freigesetzt werden und daraus ein beschleunigter ATP-Zerfall resultiert (LAVES); und in der Tat wies BERG eine postmortale Freisetzung von Acetylcholin mit beinahe unverminderter Cholinesteraseaktivität nach. Darüber hinaus konnte er durch Physostigmindurchströmung langanhaltende Muskelzuckungen und einen beschleunigten Starreeintritt hervorrufen. Entsprechende Beobachtungen von kräftiger und rascher Starre wurden bei Vergiftungen mit dem Cholinesterasehemmer E 605 gemacht (PRIBILLA; MARESCH; PROKOP). Im Hinblick auf die heutigen Ansichten über die Kopplung von Erregung und Kontraktion (WEBER 1953, 1962) lassen sich diese Beobachtungen in Analogie zum kontraktilen Tonus dadurch erklären, daß durch den Einfluß des Nervensystems die myofibrilläre ATP-ase in den postmortalen ATP-Abbau mit einbezogen wird, wobei es nicht unbedingt zu deutlich sichtbaren Kontraktionen kommen muß.

#### e) Einflüsse durch die Vorgeschichte des Muskels

Zu den ältesten Erfahrungen auf dem Gebiet der Totenstarre gehört deren zeitliche Abhängigkeit vom Ernährungszustand des Muskels und dessen Tätigkeit kurz vor dem Tode. So sprach NYSTEN (l.c., S.395) vor über 150 Jahren von einer "sehr ausgesprochenen Lebensaktivität" des Muskels, wenn die Starre erst später auftrat, und in diesem Sinne deutete auch SOMMER (l.c., S. 208, 252 ff.) die Tatsache, daß gesunde und kräftige Muskeln ("integritas") noch länger "vitale Funktionen" ausüben können, während die Totenstarre nach schweren Krankheiten oder langer Agonie früher beginnt. In zwei Fällen sah er sogar, daß ein tetanischer Krampfzustand der Unterkiefer- und Nackenmuskulatur ohne vorherige Erschlaffung in Rigor Mortis überging, und er hat als erster die verkürzte Erschlaffungsperiode nach Strychninkrämpfen be-

schrieben (l.c., S.225; vgl. auch BRÜCKE; PAITAUFG; WACHHOLZ). Dementsprechend konnten CLBERNARD und TISSOT durch Verhungern ihrer Versuchstiere den Starreeintritt beschleunigen. Diese Beobachtungen decken sich mit den heutigen Kenntnissen in der Muskelphysiologie, man präzisiert nur den Begriff "vitale Funktion", der auch heute noch seine volle Gültigkeit hat, und spricht statt dessen von der Kapazität der ATP-Resynthese. BATE-SMITH und BENDALL (1947 b) verwenden deshalb myanesinbehandelte Kaninchen, um möglichst objektive analytische Werte des Ruhe-Muskels ("resting muscle") zu erhalten und verlängern so die Verzögerungsperiode um mehr als das Doppelte. Dementsprechend wird man nach einem Tod durch Krampfgifte mit einem raschen Starreeintritt rechnen müssen. Insulin in Krampfdosen ist in diesem Sinne besonders wirksam, weil hier die chemischen Energiereserven neben der motorischen Exzitation noch durch die spezifisch pharmakodynamische Wirkung auf die Glycolyseaktivität des Muskels verbraucht werden (BATE-SMITH und BENDALL 1947 a ; HOWARD und LAWRIE 1956).

Darüber hinaus konnte LAWRIE noch zeigen, daß auch innerhalb des Muskelsystems desselben Tieres - je nach der intravitalen Aktivität eines untersuchten Muskels - Unterschiede im postmortalen Stoffwechsel bestehen, die wiederum auf die Ausbildung der Starre Einfluß nehmen (LAWRIE; HOWARD und LAWRIE 1957). So besitzt z.B. das bald erstarrende Herz (KUSSMAUL; MEIXNER) eine besonders hohe aerobe Stoffwechselkapazität, wobei die Fähigkeit zur anaeroben ATP-Bildung sehr gering ist. Entsprechend umgekehrte Verhältnisse lagen bei dem relativ wenig aktiven M.latissimus dorsi des gleichen Tieres vor.

#### f) Einfluß des Wassergehaltes des Muskels

Entscheidend für die Dehnbarkeit von Myosinfäden (WEBER 1934) und Muskeln (WÖHLISCH et al.) ist deren Wassergehalt. Sie sind im trockenen Zustand wesentlich weniger dehnbar als im normalen Quellungszustand. BUCHTHAL und KAISER konnten den elastischen Widerstand von Froshmuskeln durch Eintauchen in 100% hypertonische Ringerlösung verdoppeln, während schon SOMMER, KRAUSE und MEIXNER beobachtet hatte daß erhöhter Wassergehalt der Muskeln die Ausprägung des postmortalen Rigor wesentlich vermindert. Darüber hinaus wird auch die Reihenfolge des Auftretens durch den Wassergehalt der Muskeln bestimmt: höhergelegene Muskelgebiete, die durch Hypostase dehydratisiert werden, erstarren früher als tiefergelegene (LACASAGNE und MARTIN; SCHAFFER). Mit Rücksicht auf die heutigen Kenntnisse des postmortalen Muskelstoffwechsels entwickelte HAMM eine detaillierte

Theorie über die Wirkung des ATP auf die Hydratation und die Rigidität des Muskels: der dehydratisierende Effekt von freiem Calcium wird im praerigorösen Zustand durch das starke Calciumbindungsvermögen des ATP blockiert. HAMM folgert nun, daß das durch den postmortalen ATP-Abbau freiwerdende Calcium die Hydratation des Muskels herabsetzt und damit dessen Starre hervorruft. Demgegenüber konnten SCHAFFER sowie BUCHTHAL und KAISER durch hypotone Lösungen trotz Erhöhung des Muskeldurchmessers (BUCHTHAL und KAISER) keine elastischen Veränderungen im Muskel erzeugen, während allerdings hypertone Lösungen den Starreeintritt deutlich beschleunigten (SCHAFFER). BUCHTHAL und KAISER zeigten nun, daß die Wirkung hypertoner Lösungen auf die Muskelelastizität reversibel ist. Die eigentliche Totenstarre dagegen läßt sich an intakten Muskelfasern nicht mehr aufheben (BENDALL 1960). Rigor Mortis und Dehydratationsstarre scheinen also auf verschiedenen Mechanismen zu beruhen.

### III. MUSKELVERKÜRZUNGEN IM RIGOR MORTIS UND DER "TAU"-RIGOR

Neben dem eigentlichen Starrwerden des Muskels waren Kontraktionen unter dem Rigor Mortis schon lange bekannt. Nach BRÜCKE wurden sie zuerst 1819 von LUIS beschrieben. SOMMER beobachtete bei 200 Leichen beinahe regelmäßig ein Schließen des Mundes, die sogenannte Masticatio mortuorum (HOFMANN). Anhänger der Gerinnungstheorie setzten diese Erscheinung in Analogie zur Retraktion des Blutkuchens (BRÜCKE; STOROSCHEFF), aber sie konnten auch für ein supravitales Geschehen angesehen werden und damit als Beweis für die Annahme gelten, daß es sich beim Rigor Mortis um eine postmortale Kontraktion handele (vgl. die Übersicht von O.v.FÜRTH 1919, S. 448 ff.). Das ist nicht richtig, denn zwischen starren und kontrahierten Muskeln bestehen wesentliche Unterschiede im elastischen Widerstand gegen Dehnung und in der Lage der Elastizitäts- und Zerreißgrenze (KUSSMAUL; WEBER und PORTZEHL). Dabei ist es durchaus möglich, daß sich neben dem eigentlichen Starrwerden einige Fasern kontrahieren, nur hängt das Auftreten der Kontraktur von Nebenbedingungen ab: der ATP-Gehalt muß beinahe erschöpft sein, der End-pH-Wert und die Temperatur dürfen nicht zu niedrig liegen (BATE-SMITH und BENDALL 1949; BENDALL 1951; MARSH 1954). MARSH (1956) stellte dabei fest, daß sich der Elastizitätsmodul bei starker Verkürzung im Rigor dem Elastizitätsmodul des lebend kontrahierten Muskels nähert, also niedriger bleibt. Er kommt daher wie auch BENDALL (1951) zu dem Schluß,

daß die Verkürzung im Rigor eine langsame und irreversible Kontraktion sei. WEBER (1962) stützt das mit seiner physiologisch-chemischen Erklärung dieses Vorgangs: "Kurz vor Einsetzen der Totenstarre ist im überlebenden Muskel die ATP-Konzentration so klein geworden, daß der physiologische Interaktionsinhibitor, der Erschlaffungsfaktor, nicht mehr wirkt. Infolgedessen wird der letzte Rest an ATP durch Interaktion von F-Aktin und L-Myosin in einer finalen Kontraktur gespalten."

Für diese Erklärung spricht, daß die Verkürzungen erst unterhalb des kritischen ATP-Spiegels beginnen (BENDALL 1951), sowie die pH-Abhängigkeit der Rigor-Kontraktion: Je niedriger der pH-Wert ist, desto geringer kann die ATP-Konzentration sein, um in Anwesenheit des Erschlaffungssystems Aktomyosin zu dissoziieren, d.h. ihre Weichmacherwirkung zu entfalten (BRIGGS und PORTZEHL). Da nun der kritische ATP-Spiegel bei intakter Glycolyse niedrig ist, wird unter diesem Wert der ATP-Gehalt des Muskels nicht mehr ausreichen, um eine wahrnehmbare Kontraktion hervorzubringen.

Auch die Temperaturabhängigkeit der Rigor-Verkürzung (BENDALL 1951) findet ihre Analogie zur Kontraktion, denn Spannung und Verkürzung von Muskel- und Modellkontraktion nimmt ebenfalls mit steigender Temperatur zu (VARGA; HAJDU et al.). Das wird zwanglos durch die Annahme erklärt, daß die Spannungsveränderungen des Muskels auf einem "stationären Zustand" ("steady state") der ATP-Spaltung beruht, dessen Höhenlage temperaturabhängig ist (A. und H.H. WEBER; ULBRECHT und ULBRECHT).

Schließlich fand PERRY (1956 b), daß die postmortalen Verkürzungen elektronenmikroskopisch die gleichen strukturellen Veränderungen zeigen, wie es bei der normalen Kontraktion beobachtet wird.

Von dieser Kontraktion muß man den sogenannten Tau-Rigor unterscheiden, der beim Auftauen eines im praerigorösen Zustand gefrorenen Muskels auftritt. Solche Kontraktionen sind schon lange bekannt (DU BOIS-REYMOND 1849; KÜHNE 1864; HERMANN 1871). 1949 erklärte sie SZENT-GYÖRGYI ebenfalls als ATP-Kontraktion, was bisher allgemein anerkannt und unterstützt wurde (BORBIRO und SZENT-GYÖRGYI; CREPAX und HÉRION, CREPAX; GODEAUX; PERRY 1950). Mit Rücksicht auf die neueren Erkenntnisse erklärt BENDALL (1960) den "Tau-Rigor" mit einer temporären Inaktivierung des Erschlaffungsfaktors während des Auftauens. Er konnte an dünnen Muskelstreifen, die ein gleichmäßiges Auftauen ermöglichen, zeigen, daß die dem Auftauen sofort folgende Kontraktion nach wenigen Sekunden in Erschlaffung überging, eine Beobachtung, die man an ganzen Muskelpräparaten nicht er-

langen kann, weil die äußeren Teile sich naturgemäß schneller erwärmen als die inneren und dadurch eine Überlagerung der einzelnen Phasen zustandekommt. Je nach dem ATP-Verbrauch der Tau-Kontraktion wird die Muskelfaser mehr oder weniger schnell der eigentlichen Totenstarre anheimfallen - möglicherweise wiederum mit einer Verkürzung.

#### IV. EINFLUSS VON TETRACYCLIN AUF DEN MUSKELSTOFFWECHSEL IM HINBLICK AUF DIE TOTENSTARRE

Aus den obigen Ausführungen lassen sich die Bedingungen für eine Beeinflussung des zeitlichen Auftretens der Totenstarre beinahe exakt definieren, und umgekehrt kann man eine relativ sichere Voraussage machen, wie ein Pharmakon, das spezifisch am Muskel-Nerven-Stoffwechsel angreift, die Dauer der praerigorösen Phase verändert. Es erscheint daher zunächst erstaunlich, daß ein Antibioticum wie Tetracyclin (TC) den Eintritt der Totenstarre signifikant beschleunigen soll (WAGNER 1960 b). Man hätte eher einen entgegengesetzten Effekt erwartet, wenn man sich in Analogie zur Curare-Wirkung die Hemmung der neuromuskulären Übertragung durch Antibiotica vergegenwärtigt (LODER und WALKER; BEZZI und GESSA; LÜLLMANN und REUTER; LEADERS et al.; MÜCKTER).

Einflüsse durch Temperaturveränderungen oder durch Dehydratation scheiden ebenfalls als Ursache für die Beobachtung von WAGNER aus, da die postmortale Temperaturkurve eher niedriger als bei den Kontrollen lag und das Antibioticum in physiologischer Osmolarität injiziert wurde. WAGNER (1960 b) diskutierte nun die Möglichkeit, daß der ATP-Gehalt des Muskels beim Todeintritt durch TC verringert würde und daraus ein schnellerer Eintritt der Totenstarre resultiere. Dieser Gedanke basierte auf Untersuchungen von SORM und CERNA, bei denen der Gehalt an ATP in Bakterien, die in unterschwelligen Hemmkonzentrationen gezüchtet wurden, verringert war.

Übertragen auf den Makroorganismus ist es nun denkbar, daß TC eine Hemmwirkung auf einen der beiden energieliefernden Zyklen im Muskel ausübt: auf den Citronensäurezyklus mit der daran gekoppelten oxydativen Phosphorylierung oder auf die anaerobe Glycolyse. Tatsächlich sind derartige Seiteneffekte der Tetracycline bereits in hundertfach bakteriostatischen Konzentrationen schon länger bekannt (ETTLINGER). Dabei hat Achromycin (TC) eine wesentlich geringere Wirkung auf den Zellstoffwechsel als Aureomycin, i.e. Chlortetracyclin (VONDERBANK).

So hat sich die wiederholt beobachtete Hemmung der oxydativen Phosphorylierung durch Aureomycin, die durch Zugabe von Magnesiumionen verhindert werden kann (BRODY und BAIN; van METER et al.; MULLI et al.), für Achromycin nicht bestätigen lassen (LOCKER und SPITZY). Die Affinität der einzelnen Tetracycline zu Metallionen, mit der ETLLINGER solche Seiteneffekte erklärt, ist jedoch ungefähr gleich (ALBERT und REES).

Auf eine Hemmung glycolytischer Fermente durch Tetracycline konnten JACOBSON und AZEVEDO durch Untersuchungen an Colikulturen schließen. Zu dem gleichen Resultat kamen DEROUAUX und LECOMTE nach Experimenten am Rectus abdominis des Frosches, denn sie konnten in einer aureomycinhaltigen Ringerlösung eine Lundsgaard-Kontraktur des Muskels hervorrufen.

Nach den Ergebnissen von BATE-SMITH und BENDALL seit 1947 ist es unwahrscheinlich, daß schon beim Todeseintritt, also intra vitam, ein stark verringerter ATP-Gehalt des Muskels nach therapeutischen TC-Dosen entstehen kann, da selbst tödliche Krampfdosen von Insulin nur die Energiespeicher (CP, Glycogen), nicht aber das ATP vermindern konnten. Das ist verständlich, denn der Muskel bedarf zur Erhaltung seiner Kontraktionsfähigkeit physiologischer ATP-Konzentrationen, will er nicht in seiner Aktion durch interfilamentäre Bindungen gestört sein und starr werden. Die rigorfördernde Wirkung des TC scheint daher im postmortalen Intervall und hier möglicherweise im Glycolysestoffwechsel anzugreifen.

Hieraus ergibt sich nun die Frage, inwieweit eine Glycolysehemmung mit beschleunigtem ATP-Abbau durch TC nachgewiesen werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit war es nicht möglich, entsprechende Untersuchungen am Muskel selbst vorzunehmen, da hierfür bei der hohen Aktivität der ATP-abbauenden Enzyme im Muskel eine spezielle und aufwendige Technik angewandt werden muß (HESS). Statt dessen erschien der ATP-Stoffwechsel des Blutes als geeignetes Modell für das gestellte Problem. Die im Vollblut erhaltene ATP-Menge findet sich ausschließlich in den Zellen (VOGEL; HOHORST et al.; DENNEMANN), wobei der Erythrozyt Hauptträger des Nucleotids ist (HINSBERG 1954 a; PIRWITZ et al.). Zur Gewinnung energiereicher Phosphate steht den Blutzellen des Säugers die Glycolyse zur Verfügung, die aeroben Restitutionsvorgänge haben praktisch keine Bedeutung (HINSBERG 1954 b; FRIEDERICI). Analog zu den Versuchen LUNDGAARDs am Muskel führen daher Vergiftungen mit Monohalogenacetat zu einem starken Abfall der ATP-Konzentrationen im Erythrocyten und damit auch im Vollblut (GOURLEY; MILLS und JONES). Da nun nach WATSON TC leicht in den Erythrozyten

eindringt, erschien es uns gerechtfertigt und von Interesse, den ATP-Gehalt des Blutes nach TC-Gaben im Vergleich zu den Normalwerten zu untersuchen.

Hierfür liegt eine einfach zu handhabende enzymatische Testmethode vor, die schon von verschiedenen Autoren mit Erfolg benutzt wurde (HÖTZL; LAU-DAHN; DENNEMANN).

Im Zusammenhang damit soll in Anlehnung an die Wagner'sche Methodik (WAGNER 1960 b) der Verlauf der Totenstarre nach intramuskulären TC-Gaben verfolgt werden.

## EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### V. MATERIAL UND METHODIK

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 20 männlichen Albinoratten vom gleichen Inzuchtstamm vorgenommen. Das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug 230 g (215 - 260 g). Die Tiere waren einzeln in gleich großen Drahtkäfigen untergebracht; als Futter diente in Wasser eingeweichtes Brot ad libitum. Der Tod erfolgte durch Zerquetschung der Medulla mit einer Durazange. Anschließend wurden die Tiere nach Durchschneidung ihrer Carotiden entblutet und das dadurch gewonnene Blut für die enzymatische Analyse verwandt. Wegen der kurzen Gerinnungszeit des Rattenblutes und der dadurch hervorgerufenen Schwierigkeit, konstante Volumina zu pipettieren, erhielten die Tiere 30 min ante mortem je eine intragluteale Injektion einer wässrigen Vetrenlösung in einer Konzentration von 1 g/100 gLm, i.e. 100 000 I.E. Heparin/100 g Wasser. In einem Vorversuch mit fünf unbehandelten Ratten und fünf Tieren, die Heparin erhielten, wurden die nach gleicher Arbeitsweise gewonnenen ATP-Mengen verglichen.

Fünf Tiere erhielten 1,43 mg "Achromycin-Intramuskulär" pro kg Körpergewicht und ED. Das Präparat wurde tief in die Muskulatur der hinteren Extremitäten gespritzt, wobei das Bein für jede neue Injektion gewechselt wurde. Neun ED pro 0,2 ml sind nach folgendem Schema über 47 Stunden verteilt worden:

| Tag | Uhrzeit |    |    |    |
|-----|---------|----|----|----|
| 1.  | 8       | 11 | 15 | 19 |
| 2.  |         | 7  | 12 | 18 |
| 3.  |         |    | 1  | 7  |

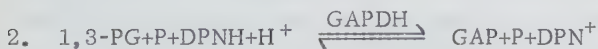
Das Dosierungsschema lehnt sich an die Methodik von WAGNER (1960 b, S. 165) an und richtet sich weitgehend nach den Empfehlungen der Herstellerfirma, die dem Präparat beilagen. Der Tod erfolgte zwei Stunden nach der letzten Dosis. Dieser Tetracyclingruppe wurde eine gleich große Kontrollgruppe gegenübergestellt.

#### a) Registrierung der Totenstarre

Der Verlauf der Totenstarre wurde manuell an den vier Extremitäten verfolgt. Die Tiere der TC-Gruppe und ihre Kontrollen wurden hierfür gleich nach dem Entbluten auf den Rücken gelegt und die Rigidität der Muskeln durch gleichmäßigen und möglichst geringen Druck geprüft. Die Temperatur während der Untersuchungen lag bei 21°C. Die angegebenen Zeiten bezeichnen das Intervall zwischen dem Zeitpunkt des Todes und dem Moment, in dem die Rigidität einer Extremität ihren Höhepunkt erreicht hat.

#### b) ATP - Analyse

Soweit es möglich war, sind für jedes Tier zwei Blutproben (I und II) angesetzt worden. Die Konzentrationsbestimmung des ATP erfolgte dann nach einer "Biochemica Test Combination" der Firma C.F.Boehringer und Söhne. Sie beruht auf dem Prinzip des "optischen Tests" von Warburg. Eine detaillierte Beschreibung des Tests liegt den Präparaten bei. Die Bestimmung basiert auf folgenden Reaktionen:



Der DPNH-Verbrauch in der Indikatorreaktion (2.), angezeigt durch eine entsprechende Extinktionsänderung, dient in stöchiometrischem Verhältnis als Maß für die vorliegende ATP-Menge. Zur Berechnung der Extinktionsdifferenz ( $E_1 - E_2 = \Delta E$ ) ist der Extinktionswert, der fünf Minuten nach Start der Reaktion angezeigt wurde, als Endwert ( $E_2$ ) benutzt worden. Der Leerwert betrug in jedem Fall 0,600.

Die Extinktionsmessung wurde bei 366 m $\mu$  mit einem Zeiss-Spektralphotometer durchgeführt.

Da die Extinktionswerte nach fünf Minuten ( $E_2$ ) in allen Fällen zwischen 0,600 und 0,500 lagen, wurde zur Vereinfachung der Berechnungen und zur

besseren Übersicht nur mit den veränderlichen zweiten und dritten Stellen nach dem Komma gerechnet. Zur Umrechnung in mg% ATP gilt dann für einen Meßwert (x):  $0,3809 \cdot (100 - x) = \text{mg\% ATP}$ , für die Standardabweichung eines Stichprobenmittelwertes (s):  $0,3809 \cdot s = \text{mg\% ATP}$ . Der Umrechnungsfaktor 0,3809 ergibt sich aus der Versuchsanordnung und den Substratkonstanten. Der Gang seiner Berechnung ist in der Anlage zur Testkombination angegeben.

### c) Statistische Auswertung <sup>1)</sup>

#### 1. t-Test

Mittelwerte von Stichproben werden mit ihren mittleren quadratischen Abweichungen angegeben. Diese sogenannte Standardabweichung (s) wird durch die Wurzel eines Quotienten erhalten, dessen Dividend die Summe der Quadrate der Abweichungen vom Mittelwert ist und dessen Divisor von der Anzahl der Abweichungen bestimmt wird:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Es wird in dieser Arbeit eine praktischere Abwandlung dieser Gleichung verwandt:

$$s^2 = \frac{1}{n - 1} (\sum x^2 - \bar{x} \cdot \sum x)$$

Das Verhältnis der Mittelwertdifferenz d zur Streuung beider Meßreihen, der sogenannte t-Wert, ist ein Maß dafür, ob diese Differenz im Verhältnis zur Streuung der Mittelwerte groß genug ist, um gesichert zu sein. Naturgemäß bedarf es hierbei größerer Mittelwertsdifferenzen, um bei kleinen Stichproben Signifikanz zu erreichen.

Der Streuungswert einer Differenz zweier Stichproben setzt sich aus den Eigenstreuungen der beiden Stichproben zusammen und ist wiederum abhängig von der Anzahl der Beobachtungen:

$$s_d = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

---

1) Die Symbole und Formeln sind in Anlehnung an W.SCHMIDT verwandt worden.

Nach Berechnung des t-Wertes ( $\frac{d}{s_d}$ ) läßt sich in einer Tabelle für die Signifikanzschranken der Student-Verteilung mit Berücksichtigung der Zahl der Freiheitsgrade, i.e. die Anzahl der Abweichungen minus zwei, die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) für die Reproduzierbarkeit des Versuchsergebnisses ablesen.

Sind zwei Beobachtungsreihen einander paarweise zugeordnet, kann man die Frage stellen, ob der Mittelwert der Differenzen zwischen den Reihen von Null verschieden ist. Ein Unterschied zwischen den Reihen ist dann gegeben, wenn die Verteilung der Differenzen außerhalb des Nullwertes liegt, während sich innerhalb der gleichen Bevölkerung auftretende Differenzen notwendigerweise um Null verteilen müssen. Als t-Wert ergibt sich dann:

$$t = \frac{\text{Mittelwert der Differenzen} - \text{Null}}{\text{Standardabweichung des Differenzenmittelwertes}}$$

## 2. Prüfung der Meßgenauigkeit bei einer Wiederholungsmessung <sup>1)</sup>

Durch dieses Verfahren soll abgeschätzt werden, ob die Unterschiede zwischen den Tieren einer Gruppe im Verhältnis zu den Differenzen, die sich bei wiederholter Messung am gleichen Tier ergeben, groß genug sind, um gesichert zu sein. Als Maßstab für diese Prüfung dient der Varianzenquotient:

$$F = \frac{\text{Varianz zwischen den Tieren}}{\text{methodischer Fehler}} = \frac{S_1}{S_2}$$

Hierbei ist  $S_1$  die Quadratsumme der Abweichungen der einzelnen Tiermittel vom Gesamtmittel, geteilt durch die Anzahl der Freiheitsgrade:

$$S_1 = \frac{(\text{Gesamtmittel} - \text{Tiermittel})^2}{n - 1}.$$

Der methodische Fehler läßt den Unterschied zwischen den Tieren unberücksichtigt. Zu seiner Ermittlung werden die Quadrate der Abweichungen einer Messung vom entsprechenden Tiermittel ( $\bar{x}$ ) addiert und der erhaltene Quadratwert gemittelt:

$$S_2 = \frac{\sum (x_1 - \bar{x})^2 + \sum (x_2 - \bar{x})^2}{n}; \quad \text{bei } \bar{x} = \frac{x_1 + x_2}{2} \quad \text{gilt:}$$

$$S_2 = \frac{\sum (x_1 - x_2)^2}{2n}.$$

---

1) In Anlehnung an S.KOLLER.

Da bei der Berechnung der Varianz zwischen den Tieren je zwei Einzelwerte für ein Tiermittel verwandt werden, der methodische Fehler also mit doppelt so vielen Werten wie  $S_1$  ermittelt wird, muß zur Berechnung des F-Wertes  $S_2$  noch mit dem Faktor 2 multipliziert werden.

Liegt der Prüfquotient F über der oberen Signifikanzschränke der F-Verteilung, dann ist die Untersuchungsmethode bei den gegebenen individuellen Schwankungen genau genug, um Unterschiede zwischen den Tieren nachweisen zu können.

## VI. ERGEBNISSE

### a) Die zeitliche Ausbildung der Totenstarre

Bei allen Tieren trat die Starre entsprechend der NYSTENschen Regel an den Vorderbeinen deutlich früher auf als an den hinteren Extremitäten. Waren diese erst der Starre anheimgefallen, so konnte man, soweit eine Beurteilung durch äußere manuelle Prüfung es zuließ, sagen, daß der Rigor Mortis an dem ganzen Tier voll ausgeprägt war. Seitenunterschiede wurden bei den unbehandelten Tieren nicht registriert, während die Tetracyclingruppe besonders an den hinteren Extremitäten eine deutliche Rechts-Links-Differenz zeigte. Die nachfolgenden Werte geben die gefundenen Ergebnisse im einzelnen wieder:

| <u>Tetracyclingruppe</u>                            |                                                      | <u>Kontrollgruppe</u>       |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------|
| linkes Bein<br>(letzte TC-Dosis<br>2 h ante mortem) | rechtes Bein<br>(letzte TC-Dosis<br>8 h ante mortem) | rechtes oder<br>linkes Bein |
| 55 min                                              | 120 min                                              | 120 min                     |
| 60 min                                              | 125 min                                              | 148 min                     |
| 60 min                                              | 140 min                                              | 175 min                     |
| 65 min                                              | 130 min                                              | 183 min                     |
| 90 min                                              | 155 min                                              | 191 min                     |

Die entsprechenden Mittelwerte und Standardabweichungen sind:

| <u>Tetracyclingruppe</u>       |                                 | <u>Kontrollgruppe</u>           |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| linkes Bein                    | rechtes Bein                    | rechtes od. linkes Bein         |
| $\bar{x}_1 = 66,0 \text{ min}$ | $\bar{x}_2 = 134,0 \text{ min}$ | $\bar{x}_3 = 163,4 \text{ min}$ |
| $s_1 = 13,8 \text{ min}$       | $s_2 = 13,8 \text{ min}$        | $s_3 = 29,1 \text{ min}$        |

Innerhalb der TC-Gruppe kann der t-Test im paarweisen Vergleich angewandt werden. Der Mittelwert der Differenzen ( $x_1 - x_2$ ) beträgt dann 68 Minuten und ist gemäß seiner Standardabweichung von drei Minuten sicher von Null verschieden.

Für den Vergleich zwischen den beiden Gruppen ergibt sich eine Standardabweichung der Mittelwertdifferenzen ( $\bar{x}_2 - \bar{x}_3$ ) und ( $\bar{x}_1 - \bar{x}_3$ ) von  $s_d = 14,4$  min für beide Fälle. Bei einem Vergleich der drei Beobachtungsreihen erhält man folgende t-Werte und Irrtumswahrscheinlichkeiten (P):

| Gegenüberstellung                                             | t-Wert | P        |
|---------------------------------------------------------------|--------|----------|
| linkes TC-Bein - rechtes TC-Bein<br>(im paarweisen Vergleich) | 22,6   | < 0,1 %  |
| re. TC-Bein - Kontrolltierbein                                | 2,0    | < 10,0 % |
| li. TC-Bein - Kontrolltierbein                                | 6,7    | < 0,1 %  |

Für die TC-Gruppe ergibt sich hieraus, daß die gefundene Seitendifferenz der hinteren Extremitäten bei dem vorliegenden Material stark gesichert ist, d.h. das zwei Stunden vor dem Tode mit TC behandelte Bein erstarrte signifikant früher als das rechte, das schon acht Stunden ante mortem die letzte TC-Injektion erhielt.

Vergleicht man die Zeiten, die innerhalb der beiden Gruppen benötigt wurden, bis alle Extremitäten der Starre anheimgefallen sind, so zeigt die mit TC behandelte Gruppe eine deutlich raschere Vollendung des Rigor Mortis. Die Mittelwertsdifferenz von fast einer halben Stunde könnte aber auf Zufall beruhen; sie läßt sich statistisch nicht sichern.

Deutlicher wird der Unterschied zwischen beiden Gruppen jedoch, wenn man das früh erstarrte linke Bein der TC-Tiere einem Bein der Kontrollgruppe gegenüberstellt. Hier zeigt sich ein signifikant rascherer Starreeintritt nach TC-Behandlung.

## b) ATP-Analysen im Blut

### 1. Vorversuch

In einem Vorversuch sollte der Einfluß von Heparin auf die ATP-Analysen im Blut untersucht werden. Hierfür wurden fünf Tiere, die eine halbe Stunde ante mortem Heparin erhielten, ebenso vielen Kontrolltieren gegenübergestellt. Es zeigte sich nun, daß im Vetrenblut ein etwas höherer ATP-Gehalt gefunden wurde. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Differenz lag beim t-Test unter 5%. Es steht also zu erwarten, daß man in der Regel mit der angegebenen Methode höhere ATP-Konzentrationen im Rattenblut erhält, wenn die Tiere mit Heparin vorbehandelt werden. Da jedoch das schnell gerinnende Rattenblut ein genaues Pipettieren unmöglich macht, wurden für den Hauptversuch alle Tiere mit Heparin vorbehandelt (siehe auch S. 25).

### 2. Tetracyclintiere und ihre Kontrollen

Folgende Extinktionswerte ( $E_2$ ) ergaben sich bei den einzelnen Tieren:

| <u>Tetracyclingruppe</u> |    |                        | <u>Kontrollgruppe</u> |    |                        |
|--------------------------|----|------------------------|-----------------------|----|------------------------|
| I                        | II | $\frac{1}{2} (I + II)$ | I                     | II | $\frac{1}{2} (I + II)$ |
| 21                       | 32 | 26,5                   | 16                    | 27 | 21,5                   |
| 26                       | 27 | 26,5                   | 23                    | -- | 23,0                   |
| 32                       | 29 | 30,5                   | 28                    | 39 | 33,5                   |
| 36                       | 34 | 35,0                   | 32                    | 28 | 30,0                   |
| 46                       | -- | 46,0                   | 33                    | 32 | 32,5                   |

Für die TC-Gruppe erhält man hieraus einen Mittelwert von 32,9 und eine Standardabweichung  $s = 8,1$ ; für die Kontrollen gilt  $\bar{x} = 28,1$  und  $s = 5,5$  [Berechnung nach den Durchschnittswerten  $\frac{1}{2} (I + II)$ ]. Die Mittelwertsdifferenz  $d = 4,8$  wird innerhalb der Gruppen oft überschritten, entsprechend liegt der t-Wert ( $t = 1,09$ ) bei der geringen Zahl der Beobachtungen weit unter der Signifikanzschränke. Hieraus ergibt sich, daß ein Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht behauptet werden kann.

### 3. Prüfung der Meßgenauigkeit

Da sich kein Unterschied zwischen dem ATP-Spiegel der Tetracyclin- und der Kontrollgruppe nachweisen läßt, kann man zur Prüfung der Meßgenauigkeit, die durch die Wiederholungsmessungen gewährleistet ist, beide Gruppen in

einem Test verwenden. Die Varianz zwischen den Tieren beträgt hierbei 19,7; die Varianz zwischen der ersten und der Wiederholungsmessung, die in diesem Fall den methodischen Fehler wiedergibt, 24,6.

Die Variation bei den Wiederholungsmessungen ist also etwas größer als die Varianz zwischen den Tieren. Der errechnete F-Wert von 1,6 zeigt, daß die Meßgenauigkeit nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen den Tieren nachzuweisen.

## VII. DISKUSSION

Die Schätzung des Leichenalters auf Grund postmortalen Veränderungen stößt selbst in den ersten Stunden nach dem Tode häufig auf große Schwierigkeiten. Umwelteinflüsse, die durch die gegebene Situation verdeckt sind oder deren Bedeutung für die Todeszeitermittlung zu geringe Beachtung fand, können unter Umständen zu groben Fehlbeurteilungen führen. Zur Vermeidung falscher Ergebnisse ist die Kenntnis möglichst aller Einflüsse notwendig, die die postmortalen Erscheinungen in der einen oder anderen Richtung verschieben können.

So ist es schon lange bekannt, daß verschiedene Pharmaka die Entwicklung der Totenstarre deutlich beeinflussen können, und es ist daher nicht verwunderlich, daß ein so hoch wirksames Mittel wie Tetracyclin in den sehr komplexen Mechanismus der Totenstarre einzugreifen vermag. Im Gegensatz zu den Erwartungen, die man auf Grund der Hemmung der neuromuskulären Übertragung durch Tetracycline haben könnte, zeigen mit Achromycin behandelte Ratten eine deutlich beschleunigte Entwicklung des Rigor Mortis.

Im Hinblick auf die heutigen Erkenntnisse über den Mechanismus der Totenstarre liegt es nahe, die Ursache dieser Beobachtung in einer verminderten ATP-Resynthese zu suchen - möglicherweise durch eine Hemmung der Glycolyse. Die Ergebnisse von DEROUAUX und LECOMTE können jedenfalls in diesem Sinne verwertet werden, wenn sie auch in ihren Experimenten nur Chlor-Tetracyclin (Aureomycin) untersuchten, das nach JACOBSON und AZEVEDO eine stärkere Wirkung auf die glycolytischen Fermente besitzt als Achromycin.

Der Versuch, in dieser Arbeit eine solche Möglichkeit indirekt über den Blut-ATP-Spiegel zu klären, brachte jedoch keine Ergebnisse, die auf eine Glycolysehemmung bei therapeutischen Gaben von Achromycin schließen

lassen. Umgekehrt läßt sich ein solcher Mechanismus durch diese Untersuchung nicht ausschließen, da man sich natürlich vom ATP-Gehalt des Blutes nicht direkt auf den der Muskelzelle beziehen kann.

Darüber hinaus scheint sich das Tetracyclin nicht gleichmäßig über das Blut auf die Muskulatur zu verteilen, denn die rigorfördernde Wirkung des TC zeigte sich besonders deutlich am zuletzt gespritzten Bein, so daß eine signifikante Seitendifferenz zugunsten dieser Extremität auftrat, obwohl der Wassergehalt der entsprechenden Muskelpartie durch die letzte Injektion sicher höher als auf der kontralateralen Seite war. Möglicherweise ist also durch eine erschwerte Resorbierbarkeit des Mittels kein genügend großer Serumspiegel entstanden, um eine deutlichere Wirkung auf das Blut-ATP auszuüben. MARSHALL und STRAWITZ konnten in diesem Sinne eine hohe Affinität von Chlor-Tetracyclin zu Muskelgewebe feststellen. Sie fanden ab der dritten Stunde nach einer intravenösen Injektion von Aureomycin im Muskel eine höhere Konzentration des Mittels als im Plasma.

Neben einer durch TC herabgesetzten ATP-Restituierung aus Glycolysemetaboliten könnte natürlich auch ein beschleunigter ATP-Abbau für das rasche Starwerden der Muskulatur verantwortlich sein. Die Zahl der ATP-asen, deren Aktivierung hierfür in Frage kämen, bereitet der Beurteilung dieser Erwägung allerdings große Schwierigkeiten, zumal deren Bedeutung beim postmortalen ATP-Abbau bislang noch nicht geklärt ist. Die Aktomyosin-ATP-ase, deren Tätigkeit immer mit Muskelverkürzungen verbunden ist, scheint in diesem Mechanismus jedenfalls nicht wirksam zu sein, da sich auch an dem bald erstarrten Bein der TC-Tiere gegenüber den Kontrollen keine stärkere Kontraktion beobachten ließ.

Eine endgültige Klärung der Achromycinwirkung wird erst eine quantitative Erfassung der wichtigsten Metabolite des postmortalen Muskelstoffwechsels nach TC-Gaben bringen. Höhere als therapeutische Dosen könnten den Weg hierzu wahrscheinlich vereinfachen. In dieser Arbeit sollten jedoch die für die gerichtliche Medizin wesentlichen Versuchsbedingungen so gut wie möglich berücksichtigt werden, um einen Vergleich zwischen Versuchsanordnung und forensischer Praxis zu ermöglichen.

Die gefundene ATP-Konzentration im Rattenvollblut von  $26,5 \pm 5,3$  mg% liegt etwas über den Werten anderer Autoren. ROHDEWALD und WEBER ermittelten papierchromatographisch einen Gehalt von  $18,8 \pm 6,1$  mg%, und DENNEMANN bestimmte auf enzymatischem Weg einen Mittelwert von  $18,2$  mg%. Diese Konzentrationen lassen sich jedoch nur bedingt mit den eigenen

Ergebnissen vergleichen, da Unterschiede im Alter und der Haltung der Tiere vor dem Tode die Werte stark beeinflussen.

Der um 25% niedrigere ATP-Gehalt in nicht heparinisiertem Blut läßt sich wohl hinreichend mit einem Pipettenfehler begründen, denn bei der Ausführung der Vorversuche zeigte sich, daß ohne gerinnungshemmenden Zusatz eine nicht unbeträchtliche Menge koagulierender Bestandteile beim Ausblasen an der Pipettenwand hängenblieb und dadurch der enzymatischen Bestimmung verlorenging. Da eine Störung des ATP-Stoffwechsels durch Heparin meines Wissens nicht bekannt ist, wird man im Hinblick auf die in vitro-Versuche von DENNEMANN, der keine Beeinträchtigung der Blut-ATP-Werte nach Heparinzusatz feststellte, zu dem Schluß kommen können, daß der Zusatz dieses Präparates wohl eher der Genauigkeit der Meßmethode dient.

Die Entwicklung der Totenstarre scheint durch Heparin ebenfalls nicht beeinflusst zu werden. Im Gegensatz zu den TC-Tieren zeigte die Kontrollgruppe nach der intramuskulären Vetreninjektion weder qualitativ noch zeitlich Seitenunterschiede bei der Ausbildung der Totenstarre. Die besonders frühe Entwicklung des Rigor Mortis an dem einen Bein der Achromycin-Tiere läßt sich also eindeutig auf die dort zwei Stunden ante mortem ausgeführte TC-Injektion zurückführen.

Wie ein Vergleich mit dem anderen Bein der gleichen Tiere jedoch zeigt, hält diese Wirkung nicht sehr lange an, denn acht Stunden nach der Injektion ließ sich kein gesicherter Unterschied gegenüber den unbehandelten Tieren mehr nachweisen (vgl. Tabelle S.20).

Die Beobachtungen bei den geschilderten Versuchen legen nun den Schluß nahe, daß die Therapie mit einem derartigen Mittel auch an menschlichen Leichen Fehlerquellen für die Ermittlung der Todeszeit in den ersten post-mortalen Stunden in sich bergen kann.

Allerdings läßt sich bislang nicht sicher voraussagen, ob sich die an Ratten erzielten Ergebnisse in dem gleichen Maße auch auf die menschliche Muskulatur übertragen lassen. Quantitative Unterschiede, die sich bei Untersuchungen der Totenstarre verschiedener Säugerspezies ergaben (BATE-SMITH und BENDALL 1956), zeigen die Notwendigkeit, diese Frage einer direkten Prüfung zu unterziehen, was aber praktisch wegen des Fehlens echter Vergleichsmöglichkeiten - wie sie das Tierexperiment bietet - nicht durchführbar ist.

Sollte sich jedoch durch die Anamnese oder durch den Nachweis einer antibakteriellen Aktivität des Leichenmaterials Anhaltspunkte für eine dem Tode vor-

ausgegangene Tetracyclintherapie ergeben, müßte der forensische Begutachter die Möglichkeit einer vorzeitigen Totenstarre in Betracht ziehen. Intramuskuläre Injektionen würden hierbei eine unphysiologisch rasch einsetzende Totenstarre des betreffenden Muskelgebietes zur Folge haben, während die rigorfördernde Wirkung des Tetracyclins bei intravenöser Verabreichung den gesamten Körper betreffen müßte.

### VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der vorliegenden Literatur aus dem 19. und 20. Jahrhundert wurde über die Theorien für die Entstehungsweise des Rigor Mortis berichtet.

Mit Berücksichtigung der Adenosintriphosphorsäure, deren postmortalen Abbau im Muskel nach den heutigen Anschauungen letzte Ursache für die Ausbildung der Totenstarre ist, wurde auf die verschiedensten Einflüsse, die in den Ablauf der Starre eingreifen können, eingegangen.

Der Einfluß des Antibioticums Achromycin (Tetracyclin) wurde experimentell an Albinoratten untersucht. Fünf Versuchstiere erhielten über einen Zeitraum von 47 Stunden verteilt neun ED "Achromycin-Intramuskulär" alternierend in die Glutealregion. Die ED enthielt 1,43 mg Achromycin pro kg Körpergewicht.

Durch das wechselseitige Vorgehen beim Injizieren bekam das eine Bein der Versuchstiere zwei Stunden, das andere acht Stunden vor dem Tode die letzte Tetracyclingabe. Das zuletzt gespritzte Bein der Versuchstiere erstarrte signifikant früher als dessen Partner auf der anderen Seite und ebenfalls rascher als die hinteren Extremitäten der fünf Kontrollen, deren Starre sich ohne Seitenunterschiede entwickelte. Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $P$  lag für beide Vergleiche unter 0,1%.

Der Vergleich des anderen Beins der Tetracyclintiere mit einem Bein der Kontrolltiere ergab eine nicht signifikante Mittelwertsdifferenz von einer halben Stunde zugunsten der TC-Tiere ( $P < 10,0\%$ ).

Es wurde vermutet, daß die beobachtete Tetracyclinwirkung auf einer Glycolysehemmung beruht. Diese Überlegung sollte indirekt über den Energiestoffwechsel der Erythrocyten untersucht werden. Der ATP-Gehalt im Rattenblut ließ sich jedoch nicht durch die oben angegebene Behandlung mit Achromycin beeinflussen. Die aufgetretenen Unterschiede zwischen den Tieren waren hierbei nur so

gering, daß sie mit der angewandten Methode nicht nachgewiesen werden konnten, da der methodische Fehler etwas größer war als die Varianz zwischen den Tieren. Die Untersuchung einer größeren Tierzahl mit dieser Methodik war daher überflüssig.

# IX. LITERATURVERZEICHNIS <sup>1)</sup>

- |                                         |                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Albert, A. and<br>C. W. Rees:           | Avidity of tetracyclines for the cations of metals.<br>Nature, London, <u>177</u> (1956), S.433-434.                                                 |
| Astaschewsky:                           | Über die Säurebildung und den Milchsäuregehalt<br>der Muskeln.<br>Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. <u>4</u> (1880),<br>S.397-406.                |
| Aust, G.:                               | Zur Frage über den Einfluß des Nervensystems auf<br>die Todtenstarre.<br>Arch. Physiol., Bonn, <u>39</u> (1886), S.241-244.                          |
| Bäßler, K. H.:                          | Über die Elastizität des Skelettmuskels im Zustand<br>der Ermüdung.<br>Zschr. Biol. <u>103</u> (1950), S.349-354.                                    |
| Bate-Smith, E. C.:                      | Rep. Food Invest. Bd., London 1936, p.21.<br>Zit. nach E. C. Bate-Smith 1939 1. c.                                                                   |
| Bate-Smith, E. C.:                      | Changes in elasticity of mammalian muscle under-<br>going rigor mortis.<br>J. Physiol. <u>96</u> (1939), S.176-193.                                  |
| Bate-Smith, E. C.:                      | The physiology and chemistry of rigor mortis, with<br>special reference to the aging of beef.<br>Advances Food Res., N. Y., <u>1</u> (1948), S.1-38. |
| Bate-Smith, E. C. and<br>J. R. Bendall: | Rigor mortis and adenosinetriphosphate.<br>J. Physiol. <u>106</u> (1947), S.177-185. (a)                                                             |
| Bate-Smith, E. C. and<br>J. R. Bendall: | Delayed onset of rigor mortis after administration<br>of myanesin.<br>J. Physiol. <u>107</u> (1947), S.2 P - 3 P. (b)                                |
| Bate-Smith, E. C. and<br>J. R. Bendall: | Factors determining the time course of rigor mortis.<br>J. Physiol. <u>110</u> (1949), S.47-65.                                                      |
| Bate-Smith, E. C. and<br>J. R. Bendall: | Changes in muscle after death.<br>Brit. Med. Bull. <u>12</u> (1956), S.230-235.                                                                      |
| Baumann, W.:                            | Untersuchungen über die Muskelstarre.<br>Pflügers Arch. Physiol. <u>167</u> (1917), S.117-142.                                                       |
| Baur, H.; R. Kuhn<br>und L. Wacker:     | Insulinwirkung und Totenstarre.<br>Münch. med. Wschr. <u>71</u> (1924), S.169-170.                                                                   |

---

1) Abkürzung der Zeitschriftentitel nach Periodica Medica, Titelabkürzungen  
medizinischer Zeitschriften, hrsg. von W. Artelt, E. Heischkel und C. Weh-  
mer, 4. Aufl., Stuttgart 1952.

- Bendall, J.R.: The shortening of rabbit muscles during rigor mortis: its relation to the breakdown of adenosine triphosphate and creatine phosphate and to muscular contraction.  
J. Physiol. 114 (1951), S. 71-88.
- Bendall, J.R.: Effect of the "Marsh factor" on the shortening of muscle fibre models in the presence of adenosine triphosphate.  
Nature, London, 170 (1952), S. 1058-1060.
- Bendall, J.R.: Further observations on a factor (the "Marsh" factor) effecting relaxation of ATP-shortened muscle-fibre models and the effect of Ca and Mg ions upon it.  
J. Physiol. 121 (1953), S. 232-254.
- Bendall, J.R.: Post mortem changes in muscle. In: The structure and function of muscle, ed. G.H. Bourne; New York, London 1960, Bd. 3, S. 227-274.
- Bendall, J.R. and C.L. Davey: Ammonia liberation during rigor mortis and its relation to changes in the adenine and inosine nucleotides of rabbit muscle.  
Biochim. biophysica acta, N.Y., 26 (1957), S. 93-103.
- Berg, S.P.: Nervensystem und Totenstarre.  
Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 39 (1949), S. 429-434.
- Bernard, C.: Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale.  
Paris 1877, S. 560-563.
- Bezzi, G. and G.L. Gessa: Neuromuscular blocking action of some antibiotics.  
Nature, London, 184 (1959), S. 905-906.
- Bierfreund, M.: Untersuchungen über die Totenstarre.  
Arch. Physiol., Bonn, 43 (1888), S. 195-216.
- Blome, R.: Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels.  
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig, 28 (1890), S. 113-125.
- Boehm, R.: Über das Verhalten des Glycogens und der Milchsäure im Muskelfleisch mit besonderer Berücksichtigung der Totenstarre.  
Arch. Physiol., Bonn, 23 (1880), S. 44-68.

- Boehm, R.: Über Milchsäurebildung und Glycogenschwund bei der Todtenstarre.  
Arch. Physiol., Bonn, 46 (1890), S. 265-266.
- Borbiro, M. and A. Szent-Györgyi: On the relation between tension and ATP in cross-striated muscle.  
Biol. Bull., Lancaster, 96 (1949), S. 162-167.
- Bosch, R. und A. A. Bruno: Biochemische Untersuchungen über Leichenstarre.  
Rev. med. leg. y jurisprud. med. 2 (1936), S. 3-18, spanisch. Ref. in Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 27 (1937), S. 346.
- Brenner-Holzach, O. und J. Raaflaub: Die Korrelation zwischen der Schwellung isolierter Mitochondrien und dem Abbau der intramitochondrialen Adenosinnucleotide (ATP, ADP, AMP, CoA).  
Helvet. physiol. pharmacol. acta 12 (1954), S. 242-252.
- Briggs, F. N. and H. Portzehl: The influence of relaxing factor on the pH dependence of the contraction of muscle models.  
Biochim. biophysica acta, N.Y., 24 (1957), S. 482-488.
- Brody, T. M. and J. A. Bain: The effect of aureomycin and terramycin on oxydative phosphorylation.  
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore, 103 (1951), S. 338.
- Brown-Séguard, C. E.: Gaz. méd. d. Paris 1857, p. 661.  
Zit. nach A. von Eiselsberg l. c.
- Brücke, E.: Über die Ursache der Todtenstarre.  
Arch. Anat. Physiol. 1842, S. 178-188.
- Buchthal, F. and E. Kaiser: The rheology of the cross striated muscle fibre.  
Kopenhagen 1951. (Kgl. danske Vidensk. Selsk. biol. Medd. 21, S. 7).
- Connelly, J. L. and H. A. Lardy: The effect of adenosine triphosphate and substrate on orthophosphate-induced mitochondrial swelling at acid pH.  
J. Biol. Chem., Baltimore, 239 (1964), S. 3065-3070.
- Crepax, P.: Sur le rôle de l'ATP dans l'extractibilité des protéines musculaires.  
Biochim. biophysica acta, N.Y., 7 (1951), S. 87-97.

- Crepax, P. et A. Hérion: Contribution à l'étude de la contracture de décongelation.  
Biochim.biophysica acta, N.Y., 6 (1950), S.54-65.
- Davies, R.E.: A molecular theory of muscle contraction: Calcium dependent contractions with hydrogen bond formation plus ATP-dependent extensions of part of the myosin-actin cross-bridges.  
Nature, London, 199 (1963), S.1068-1074.
- Dennemann, H.: Enzymatische Bestimmung von Adenosintriphosphat im Vollblut.  
Zschr.exper.Med. 134 (1961), S.335-340.
- Derouaux, G. et J. Lecomte: Action des antibiotiques sur le muscle strié de grenouille.  
Compt.rend.Soc.biol., Paris, 144 (1950), S.1711-1713.
- Deuticke, H.J.: Kolloidzustandsänderungen der Muskelproteine beim Absterben und bei der Ermüdung.  
Pflügers Arch.Physiol. 224 (1930), S.1-43.
- Döring, G.: Untersuchungen über die Beziehungen des postmortalen Stoffwechsels zur Totenstarre des Herzmuskels.  
Dtsch.Zschr.gerichtl.Med. 53 (1963), S.163-174.
- Döring, G.; E.Korinth and O.Schmidt: Post-mortem glycogenolysis in muscle.  
J.forens.Med. 9 (1962), S.106-116.
- Du Bois-Reymond, E.: Untersuchungen über thierische Electricität.  
Berlin 1849, Bd.2, S.180-181.
- Du Bois-Reymond, E.: Über die angeblich saure Reaction des Muskelfleisches.  
Mber.Kgl.Preuß.Akad.Wiss., Berlin 1859, S.288-325. (a)
- Du Bois-Reymond, E.: Bemerkungen über die Reaction der elektrischen Organe und der Muskeln.  
Arch.Anat.Physiol. 1859, S.846-853. (b)
- Eggleton, P. and G.P.Eggleton: The inorganic phosphate and a labile form of organic phosphate in the gastrocnemius of the frog.  
Biochem.J., London, 21 (1927), S.190-195.

- Eiselsberg, A. von: Zur Lehre von der Todtenstarre.  
Arch. Physiol., Bonn, 24 (1881), S. 229-231.
- Embden, G.: Neue Untersuchungen über die Tätigkeitssubstanzen  
der quergestreiften Muskulatur und den Chemismus  
der Muskelkontraktion.  
Klin. Wschr. 6 (1927), S. 628-631.
- Embden, G.: Neue Untersuchungen über den Chemismus der Mus-  
kelkontraktion.  
Klin. Wschr. 9 (1930), S. 1337-1340.
- Embden, G. und  
M. Zimmermann: Über die Bedeutung der Adenylsäure für die Muskel-  
funktion.  
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 167 (1927),  
S. 137-140.
- Engelhardt, W. A. and  
M. N. Ljubimowa: Myosine and adenosine triphosphatase.  
Nature, London, 144 (1939), S. 668-669.
- Engelmann, T. W.: Über den Ursprung der Muskelkraft.  
Leipzig 1893.
- Erdös, T.: Rigor, contracture and ATP.  
Stud. Inst. Med. Chem. Univ. Szeged 3 (1943), S. 51-70.
- Ettlinger, L.: Wirkungsmechanismus der Antibiotica.  
Antibiot. et Chemother., Basel, 4 (1957), S. 46-68.
- Fischer, F.; G. Siebert  
und A. Adloff: Charakterisierung von zwei Adenosintriphosphatasen  
in Schweinenieren-Zellkernen.  
Biochem. Zschr. 332 (1959), S. 131-150.
- Fiske, C. H. and  
Y. Subbarow: The "inorganic phosphate" of muscle.  
J. Biol. Chem., Baltimore, 74 (1927), S. xxiii.
- Fiske, C. H. and  
Y. Subbarow: Phosphocreatine.  
J. Biol. Chem., Baltimore, 81 (1929), S. 629-679. (a)
- Fiske, C. H. and  
Y. Subbarow: Phosphorous compounds of muscle and liver.  
Science 70 (1929), S. 381-382. (b)
- Fletcher, W. M.: The relation of oxygen to the survival metabolism  
of muscle.  
J. Physiol. 28 (1902), S. 474-498.
- Fletcher, W. M.: The osmotic properties of muscle, and their modi-  
fications in fatigue and rigor.  
J. Physiol. 30 (1904), S. 414-438.

- Fletcher, W.M. and F.G.Hopkins: Lactic acid in amphibian muscle. J.Physiol. 35 (1907), S.247-309.
- Folin, O. and W.Denis: Protein metabolism from the standpoint of blood and tissue analysis. Seventh paper. An interpretation of creatine and creatinine in relation to animal metabolism. J.Biol.Chem., Baltimore, 17 (1914), S.493-502.
- Friederici, L.: Der Erythrocyt. Seine Morphologie, Physiologie und Pathologie. Heidelberg 1958. (Medizin, Theorie und Klinik in Einzeldarstellungen, Bd.4).
- Fürth, O. von: Über die Gerinnung der Muskeleiweißkörper und deren muthmaßliche Beziehung zur Todtenstarre. Beitr.chem.Phys.Path. 3 (1903), S.543-568. (a)
- Fürth, O. von: Über chemische Zustandsänderungen des Muskels. Erg.Physiol. 2, 1 (1903), S.574-611. (b)
- Fürth, O. von: Die Kolloidchemie des Muskels und ihre Beziehungen zu den Problemen der Kontraktion und der Starre. Erg. Physiol. 17 (1919), S.363-571.
- Fürth, O. von und E.Lenk: Die Bedeutung von Quellungs- und Entquellungs Vorgängen für den Eintritt und die Lösung der Totenstarre. Biochem.Zschr. 33 (1911), S.341-380.
- Gendre, A. von: Über den Einfluß des Nervensystems auf die Todtenstarre. Arch.Physiol., Bonn, 35 (1885), S.45-49.
- Godeaux, J.: Considérations sur la contracture de décongélation du muscle strié de grenouille. Arch.internat.physiol. 58 (1950), S.287-312.
- Gourley, D.R.H.: Glycolysis and phosphate turnover in the human erythrocyte. Arch.Biochem. 40 (1952), S.13-19.
- Grassmann, W. und J.Trupke: Eiweißstoffe und ihre Abbaustufen. In: Physiologische Chemie, hrsg. von B.Flaschenträger und E. Lehnartz; Berlin, Göttingen, Heidelberg 1951, Bd.1, S.634-636.

- Grau, R.: Untersuchungen mit Aureomycin in der Fleischkonservierung. In: Die Bedeutung der Antibiotica in der Tierernährung und Lebensmittelhygiene unter besonderer Berücksichtigung von Aureomycin, Editio Cantor; Aulendorf i. Württ. 1957, S.136-141.
- Gross, W.: Über den Einfluß des Nervensystems auf die Säuerung des Muskels nach dem Tode.  
Med.Inaug.Diss. Breslau 1888.
- Hajdu, S. and R.B.O'Sullivan: The  $F^1$  slope of frog muscle.  
Enzymologia 14 (1950), S.183-186.
- Hamm, R.: Über die Wirkung der Adenosintriphosphorsäure auf Hydratation und Rigidität des postmortalen Rindermuskels.  
Biochem.Zschr. 328 (1956), S.309-322.
- Hanson, J. and H.E.Huxley: The structural basis of contraction in striated muscle.  
Symp.soc.exp.Biol. 9 (1955), S.228-264.
- Harless, E.: Über die chemische Veränderung des Muskel-Saftes durch Wärme und Bewegung.  
Ärztl.Intelligenz-Bl., München, 7 (1860), S.154-155, 467-470.
- Hasselbach, W. und M.Makinose: Die Calciumpumpe der "Erschlaffungsgrana" des Muskels und ihre Abhängigkeit von der ATP-Spaltung.  
Biochem.Zschr. 333 (1961), S.518-528.
- Hasselbach, W. und H.H.Weber: Der Einfluß des MB-Faktors auf die Kontraktion des Fasermodells.  
Biochim.biophysica acta, N.Y., 11 (1953), S.160-161.
- Heffter, A.: Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels mit Berücksichtigung der Todtenstarre und einiger Vergiftungen.  
Arch.exper.Path.Pharmak., Leipzig, 31 (1893), S.225-280.
- Heffter, A.: Über das Verhalten der Milchsäure im Muskel bei der Todtenstarre.  
Arch.exper.Path.Pharmak., Leipzig, 38 (1897), S.447-457.

- Hermann, L.: Untersuchungen aus dem physiologischen Laboratorium in Zürich. 7. Kleinere Beiträge zur Lehre von der Muskelstarre.  
Arch.Physiol., Bonn, 4 (1871), S.182-195.
- Hess, B.: Zell- und Gewebeaufschluß. In: Methoden der enzymatischen Analyse, hsg. von H.-U.Bergmeyer; Weinheim/Bergstr. 1962, S.43-55.
- Hinsberg, K.: Blutplasma und Blutserum. In: Physiologische Chemie, hrsg. von B.Flaschenträger und E.Lehnartz; Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954, Bd.2,1, S. 283-416. (a)
- Hinsberg, K.: Die geformten Bestandteile des Blutes. In: Physiologische Chemie, hrsg. von B.Flaschenträger und E.Lehnartz; Berlin, Göttingen, Heidelberg 1954, Bd.2,1, S.416-473. (b)
- Hoet, J.P. and H.P.Marks: Observations on the onset of rigor mortis.  
Proc.Roy.Soc., London, Biol.Sc. 100 (1926), S.72-86.
- Hofmann, E.: Die forensisch wichtigsten Leichenerscheinungen.  
Vjschr.gerichtl.Med. N.F. 25 (1876), S.229-261.
- Hohorst, H.J.; F.H.Kreutz und T.Bücher: Über Metabolitgehalte und Metabolit-Konzentrationen in der Leber der Ratte.  
Biochem.Zschr. 332 (1959), S.18-46.
- Hötzl, H.A.: Über das Verhalten verschiedener Fermente und Substrate im Blut Leberkranker vor, während und nach periduraler Anaesthesie.  
Ärztl.Wschr. 13 (1958), S.726-729.
- Howard, A. and R.A.Lawrie: Studies on beef quality. Part II. Physiological and biochemical effects of various pre-slaughter treatments.  
Food Invest.Spec.Rep. (1956), Nr.63.
- Howard, A. and R.A.Lawrie: Studies on beef quality. Part V. Further observations on biochemical and physiological responses to pre-slaughter treatments.  
Food Invest.Spec.Rep. (1957), Nr.65.
- Huxley, H.E.: The ultra-structure of striated muscle.  
Brit.Med.Bull. 12 (1956), S.171-173.

- Jacobsohn, K.P. et  
M. Deodata Azevedo: Action de plusieurs antibiotiques sur des déshydrases  
et sur la fumarase bactériennes.  
Comp.rend.Soc.biol., Paris, 148 (1954), S.1712-  
1714.
- Kalckar, H.M.: The rôle of myokinase in transphosphorylations.  
II. The enzymatic action of myokinase on adenine  
nucleotides.  
J.Biol.Chem. 148 (1943), S.127-137.
- Kalckar, H.M. and  
S.P. Colowick: The rôle of myokinase in transphosphorylations.  
I. The enzymatic phosphorylation of hexoses by  
adenyl pyrophosphate.  
J.Biol.Chem. 148 (1943), S.117-126.
- Kielley, W.W. and  
O. Meyerhof: Studies of adenosinetriphosphatase of muscle. II.  
A new magnesium-activated adenosinetriphosphatase.  
J.Biol.Chem. 176 (1948), S.591-601.
- Koller, S.: Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.  
In: Hoppe-Seyler/Thierfelder. Handbuch der phy-  
siologisch- und pathologisch-chemischen Analyse,  
10. Aufl. Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955, Bd.2,  
S.978-979.
- Krause, E.: De rigore mortis in genere, ac de rigore in musculis  
laevibus obvio in specie.  
Med.Inaug.Diss. Dorpat 1853.
- Kühne, W.: Untersuchungen über Bewegungen und Veränderungen  
der contractilen Substanzen. IV. Die Veränderungen  
der contractilen Substanz nach dem Tode.  
Arch.Anat.Physiol. 1859, S.748-816.
- Kühne, W.: Untersuchungen über das Protoplasma und die Con-  
tractilität.  
Leipzig 1864.
- Kussmaul, A.: Über die Todtenstarre und die ihr nahe verwandten  
Zustände von Muskelstarre, mit besonderer Rück-  
sicht auf die Staatsarzneikunde.  
Vjschr.prakt.Heilk. 50 (1856), S.67-115.
- Lacassagne, A. et  
E. Martin: Sur les causes et les variations de la rigidité cada-  
vérique.  
Compt.rend.Soc.biol., Paris, 128 (1899),  
S.1124-1125.

- Lang, K.: Der intermediäre Stoffwechsel.  
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1952.
- Langendorff, O.: Zur Kenntnis der Zersetzungserscheinungen an den Muskeln und am Centralnervensystem.  
Zbl.med.Wiss. 20 (1882), S.899-900.
- Laudahn, G.: Fermentaktivitäten und Konzentration von Stoffwechselprodukten im Blut bei Leber- und Herzkrankheiten.  
Klin.Wschr. 37 (1959), S.850-858.
- Laves, W.: Über die Totenstarre.  
Dtsch.Zschr.gerichtl.Med. 39 (1948), S.186-198.
- Lawrie, R.A.: The onset of rigor mortis in various muscles of the draught horse.  
J.Physiol. 121 (1953), S.275-288.
- Lawrie, R.A.;  
D.J.Manners and  
A.Wright: Glycogenstructure and rigor mortis in mammalian muscles.  
Biochem.J., London, 73 (1959), S.485-490.
- Leaders, F.;  
C.B.Pittinger and  
J.P.Long: Some pharmacological properties of selected antibiotics.  
Antibiotics and Chemotherap., Wash., 10 (1960), S.503-507.
- Lipmann, F.: Metabolic generation and utilisation of phosphate bound energy.  
Advances Enzymol., N.Y., 1 (1941), S.99-162.
- Locker, A. und  
K.H.Spitzzy: Beziehungen zwischen Gewebsatmung und Inaktivierung von Aureomycin und Achromycin in der Leber.  
Zschr.exper.Med. 125 (1955), S.445-454.
- Loder, R.E. and  
G.F.Walker: Neuromuscular-blocking action of streptomycin.  
Lancet, London, 1959 i, S.812-813.
- Lohmann, K.: Über die Phosphatfraktion im Muskel.  
Naturwissenschaften 17 (1929), S.624-625.
- Lohmann, K.: Darstellung der Adenylpyrophosphorsäure aus Muskulatur.  
Biochem.Zschr. 233 (1931), S.460-469.
- Lohmann, K.: Über die enzymatische Aufspaltung der Kreatinphosphorsäure; zugleich ein Beitrag zum Chemismus der Muskelkontraktion.  
Biochem.Zschr. 271 (1934), S.264-277.

- Luis: Experimenta quaedam de morte.  
Halae 1819. Zit. nach E.Brücke 1.c.
- Lüllmann, H. und  
H.Reuter: Über die Hemmung der neuromuskulären Übertragung  
durch einige Antibiotika.  
Chemotherapie, Basel, 1 (1960), S.375-383.
- Lundsgaard, E.: Untersuchungen über Muskelkontraktionen ohne  
Milchsäurebildung.  
Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 217 (1930),  
S.162-177.
- Lundsgaard, E.: Weitere Untersuchungen über Muskelkontraktionen  
ohne Milchsäurebildung.  
Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 227 (1930),  
S.51-83.
- Magnanimiti, R.: Su alcune modificazioni cliniche dei avvengono nei  
muscoli durante la rigidità cadaverica.  
Riv.di Med.legale e di Giurispr.med. 4, 9.Heft (1900)  
Ref. in Jber.Med. 35, 1 (1901), S.570, 575.
- Maley, G.F. and  
D.Johnson: Adenosine triphosphatase and morphological integrity  
of mitochondria.  
Biochim.biophysica acta, N.Y., 26 (1957), S.522-  
525.
- Maresch, W.: Zur Diagnostik der E 605-Vergiftung.  
Wien.klin.Wschr. 68 (1956), S.669-671.
- Maresch, W.: Die Vergiftung durch Phosphorsäureester (E 605, Pa-  
rathion, Thiophos).  
Arch.Toxikol. 16 (1957), S.285-319.
- Marsh, B.B.: A factor modifying muscle-fibre synaeresis.  
Nature, London, 167 (1951), S.1065-1066.
- Marsh, B.B.: Observations on rigor mortis in whale muscle.  
Biochim.biophysica acta, N.Y., 9 (1952),  
S.127-132. (a)
- Marsh, B.B.: The effects of adenosine triphosphate on the fibre  
volume of a muscle homogenate.  
Biochim.biophysica acta, N.Y., 9 (1952),  
S.247-260. (b)
- Marsh, B.B.: Shortening and extensibility in rigor mortis.  
Biochim.biophysica acta, N.Y., 12 (1953), S.478-479

- Marsh, B.B.: Rigor mortis in beef.  
J.Sci.Food Agric. 5 (1954), S.70-75.
- Marshall, J.D. and J.G.Strawitz: A comparison of antibiotic concentrations in plasma and muscle.  
Amer.J.Surg. 94 (1957), S.482-485.
- M'Dougall, W.: On the structure of cross-striated muscle, and a suggestion as to the nature of its contraction.  
J.Anat.Physiol., London, 31 (1897), S.410-441, 539-583.
- M'Dougall, W.: A theory of muscular contraction.  
J.Anat.Physiol., London, 32 (1898), S.187-210.
- Meier, R. und O.Meyerhof: Die Verbrennungswärme des Glycogens.  
Biochem.Zschr. 150 (1924), S.233-242.
- Meigs, E.B.: The effects of distilled water and of various solutions on the weight and length of striated muscle.  
Amer.J.Physiol. 26 (1910), S.191-211.
- Meirowski, E.: Neue Untersuchungen über die Todtenstarre quergestreifter und glatter Muskeln.  
Arch.Physiol., Bonn, 78 (1899), S.64-86.
- Meirowski, E.: Neue Untersuchungen über die Todtenstarre quergestreifter und glatter Muskeln.  
Med.Inaug.Diss. Königsberg 1902.
- Meixner, K.: Die Totenstarre beim Menschen.  
Dtsch.Zschr.gerichtl.Med. 2 (1923), S.398-411.
- Meter, J.C. van; A.Spector; J.J.Oleson and J.H.Williams: In vitro action of aureomycin on oxydative phosphorylation in animal tissues.  
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y., 81 (1952), S.215-217.
- Mills, G.C. and R.S.Jones: Effects of various chemicals on the metabolism of phosphate compounds in erythrocytes.  
Arch.Biochem. 95 (1961), S.363-370.
- Morgenstern, S.: Experimentelle Ergebnisse zur Frage des Temperatureinflusses auf die Leichenstarre.  
Dtsch.Zschr.gerichtl.Med. 9 (1927), S.718-722.

- Mückter, H.: Zur Pharmakologie der basischen Streptomyces-Antibiotica.  
Antibiot.et Chemother., Basel, 9 (1961), S.83-144.
- Müller, J.: Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen.  
Koblenz 1840, Bd.2, S.46.
- Mulli, K.; K.Uhlenbroock und L.Ludwig: Zum Wirkungsmechanismus des Aureomycin.  
Arzneimittel-Forsch. 3 (1953), S.559-561.
- Nagai, T.; M.Makinose und W.Hasselbach: Der physiologische Erschlaffungsfaktor und die Muskelgrana.  
Biochim.biophysica acta, N.Y., 43 (1960), S.223-238.
- Nagel, W.A.: Experimentelle Untersuchungen über die Todtenstarre bei Kaltblütern.  
Arch.Physiol., Bonn, 58 (1894), S.279-307.
- Nasse, O.: Beiträge zur Physiologie der contractilen Substanz.  
Arch.Physiol., Bonn, 2 (1869), S.97-121.
- Needham, D.M.: Energy production in muscle.  
Brit.Med.Bull. 12 (1956), S.194-198.
- Nysten, P.H.: Recherches de physiologie et de chimie pathologiques, pour faire suite à celles de Bichat sur la vie et la mort.  
Paris 1811.
- Osborne, W.A.: Rigor mortis and the formation of d.lactic acid.  
J.Physiol. 26 (1901), S. xlix-1.
- Paltauf, A.: Über die Beziehungen des Zeitpunktes des Eintrittes der Todtenstarre zu verschiedenen Giften.  
Wien.med.Wschr. 42 (1892), S.551.
- Perry, S.V.: Studies on the rigor resulting from the thawing of frozen frog sartorius muscle.  
J.Gen.Physiol. 33 (1950), S.563-577.
- Perry, S.V.: Interactions of actomyosin and adenosinetriphosphate.  
Brit.Med.Bull. 12 (1956), S.188-193. (a)
- Perry, S.V.: Relation between chemical and contractile function and structure of the skeletal muscle cell.  
Physiol.Rev., Baltimore, 36 (1956), S.1-76. (b)

- Pirwitz, J.; E. Haaf  
und H. T. A. Schmitt: Die colorimetrische Bestimmung von ADP und ATP  
im menschlichen Blut.  
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. 232  
(1958), S. 387-392.
- Portzehl, H.: Der Arbeitszyklus geordneter Aktomyosinsysteme  
(Muskel und Muskelmodelle).  
Zschr. Naturforsch. 7b (1952), S. 1-10.
- Portzehl, H.: Die Bindung des Erschlaffungsfaktors von Marsh an  
die Muskelgrana.  
Biochim. biophysica acta, N.Y., 26 (1957),  
S. 373-377.
- Pribilla, O.: Vergiftungen mit E 605.  
Arch. Toxikol. 15 (1955), S. 210-284.
- Prokop, O.: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin.  
Berlin 1960, S. 32.
- Ranke, J.: Tetanus. Eine physiologische Studie.  
Leipzig 1865.
- Rohdewald, M. und  
M. Weber: Über den papierchromatographisch ermittelten Ge-  
halt von Phosphorverbindungen in der säurelöslichen  
Fraktion des Blutes.  
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 317 (1959),  
S. 217-223.
- Röhrmann, F.: Kritisches und Experimentelles zur Frage nach der  
Säurebildung im Muskel bei der Todtenstarre.  
Arch. Physiol., Bonn, 55 (1894), S. 589-605.
- Salkowski, E.: Über Autodigestion der Organe.  
Zschr. klin. Med. 17, Suppl.-H. (1890), S. 77-100.
- Saxl, P.: Über die Mengenverhältnisse der Muskeleiweißkör-  
per unter physiologischen und pathologischen Bedin-  
gungen. Zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der Lei-  
chenstarre.  
Beitr. chem. Phys. Path. 9 (1907), S. 1-27.
- Schaffer, A.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Totenstarre.  
Med. Inaug. Diss. Heidelberg 1951.
- Schipiloff, C.: Über die Entstehungsweise der Muskelstarre.  
Zbl. med. Wiss. 20 (1882), S. 291-294.

- Schmidt, G.: Über fermentative Desaminierung im Muskel.  
Hoppe-Seyler's Zschr. physiol. Chem. 179 (1928),  
S. 243-282.
- Schmidt, W.: Anlage und statistische Auswertung von Untersuchun-  
gen für Biologen, Mediziner, Psychologen und Volks-  
wirte.  
Hannover 1961.
- Schneider, W. C.: Mitochondrial metabolism.  
Advances Enzymol., N.Y., 21 (1959), S. 1-72.
- Schramm, G. und  
H. H. Weber: Über monodisperse Myosinlösungen.  
Kolloid-Zschr. 100 (1942), S. 242-247.
- Schwartz, A. et  
A. Oschmann: Contribution au problème du mécanisme des con-  
tractures musculaires. Le taux de l'acide phosphorique  
musculaire libre dans les contractures des animaux  
empoisonnés par l'acide monobromacétique.  
Compt. rend. Soc. biol., Paris, 91 (1924), S. 275-277.
- Schwartz, A. et  
A. Oschmann: Contribution au problème du mécanisme des con-  
tractures musculaires. Le taux de l'acide lactique  
musculaire dans les contractures des animaux em-  
poisonnés par l'acide monobromacétique.  
Compt. rend. Soc. biol., Paris, 92 (1925), S. 169-172.
- Selles, M.: La putrefacción cadavérica y su retardo por la inter-  
vención de los antibióticos.  
Forenses, Madrid, 13 (1956), S. 161-163.
- Siebert, G.: Enzyme und Substrate der Glycolyse in isolierten  
Zellkernen.  
Biochem. Zschr. 334 (1961), S. 369-387.
- Slater, E. C.: Biochemistry of sarcosomes. In: The structure and  
function of muscle, ed. G. H. Bourne; New York,  
London 1960, Bd. 2, S. 105-140.
- Smith, E. C.: On the coagulation of muscle plasma.  
Proc. Roy. Soc., London, Biol. Sc. 105 (1930),  
S. 579-599. (a)
- Smith, E. C.: The heat of rigor in mammalian muscle.  
Proc. Roy. Soc., London, Biol. Sc. 107 (1930),  
S. 214-222. (b)

- Sommer, A.G.: De signis, mortem hominis absolutam ante putredinis accessum indicantibus.  
Med.Inaug.Diss. Halle 1833.
- Sorm, F. and J. Cerna: Chem.Listy 49, 1057 (1955).  
Zit. nach H.Vonderbank l.c.
- Storoscheff, H.: Über die Sommer'schen Bewegungen.  
Sber.Akad.Wiss.Wien, Math.-naturw.Kl., Abt.II, 70 (1875), S.128-142.
- Straub, F.B.: Actin.  
Stud.Inst.Med.Chem.Univ.Szeged 2 (1942), S.3-15.
- Szent-Györgyi, A.: Free-energy relations and contraction of actomyosin.  
Biol.Bull., Lancaster, 96 (1949), S.140-161.
- Tissot, J.: Recherches sur l'excitabilité des muscles rigides et sur les causes de la disparition de la rigidité cadavérique.  
Compt.rend.Acad.sc., Paris, 119 (1894), S.242-244.
- Ulbrecht, M. und G.Ulbrecht: Die Verkürzungsgeschwindigkeit und der Nutzeffekt der ATP-Spaltung während der Kontraktion des Fasermodells. Biochim.biophysica acta, N.Y., 11 (1953), S.138-146.
- Ulbrecht, M.; G.Ulbrecht und H.J.Wustrow: Beruht der Phosphat-Austausch zwischen ATP und AD<sup>32</sup>P durch hochgereinigte Aktomyosin-Präparate auf dem Aktomyosin oder auf Verunreinigungen? II.Mitteilung.  
Biochim.biophysica acta, N.Y., 25 (1957), S.110-117.
- Urano, F.: Über die Bindungsweise des Kreatins im Muskel.  
Beitr.chem.Phys.Path. 9 (1907), S.104-115.
- Varga, L.: The relation of temperature and muscular contraction.  
Hungar.acta physiol. 1 (1945), S.1-8.
- Varga, L.: Observations on the glycerol-extracted musculus psoas of the rabbit.  
Enzymologia 14 (1950), S.196-211.
- Vogel, G.: Zur quantitativen photometrischen Bestimmung der freien Adeninnucleotide im menschlichen Blut.  
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 233 (1958), S.499-505.

- Vonderbank, H.: Aureomycin und Achromycin. Klinische Wirkungen und deren experimentelle Grundlagen. Aulendorf i. Württ. 1956.
- Wachholz, L.: Selbstmord durch Strychnin (angebliche Antipyrinvergiftung). Untersuchungen über das Wesen der Todtenstarre und die Beziehungen des Eintrittes derselben zu einigen Giften. Vjschr.gerichtl.Med. 3.F. 8, Suppl.-H. (1894), S.202-211.
- Wacker, L.: Vergleichende Untersuchungen über die saure Totenstarre des glycogenhaltigen und die alkalische oder Erschöpfungstotenstarre des glycogenarmen Muskels. Biochem.Zschr. 184 (1927), S.192-215.
- Wagner, H. -J.: Einfluß der Antibiotica und Sulfonamide auf die Leichenfäulnis. Dtsch.Zschr.gerichtl.Med. 49 (1960), S.714-720. (a)
- Wagner, H. -J.: Die Bedeutung der Antibiotika und Sulfonamide für Todes- und Tatzeit-Bestimmungen in der gerichtlichen Medizin. Hab.Schrift Mainz 1960. (b)
- Wagner, H. -J. und G. Gillissen: Bakteriologische Untersuchungen an Tierleichen nach vorausgegangener Antibiotika- und Sulfonamidbehandlung. Path. et Microbiol., Basel, 23 (1960), S.311-322.
- Watson, K. C.: Penetration of human red cells by penicillin, chloramphenicol, and tetracycline. J.Laborat.Clin.Med., St.Louis, 51 (1958), S.778-785.
- Weber, A. und H.H. Weber: Zur Thermodynamik der Kontraktion des Fasermodells. Biochim.biophysica acta, N.Y., 7 (1951), S.339-348.
- Weber, H.H.: Über die Rolle der Milchsäure bei der Bildung und Lösung der Muskelstarre. Pflügers Arch.Physiol. 187 (1921), S.165-192.

- Weber, H.H.: Die Muskeleiweißkörper und der Feinbau des Skelettmuskels.  
Erg.Physiol. 36 (1934), S.109-150.
- Weber, H.H.: Die Aktomyosinmodelle und der Kontraktionszyklus des Muskels.  
Zschr.Elektrochem. angew.phys.Chem. 55 (1951), S.511-518.
- Weber, H.H.: Muskelkontraktion, Zellmotilität und ATP.  
Biochim.biophysica acta, N.Y., 12 (1953), S.150-162.
- Weber, H.H.: Die Rolle des Adenosintriphosphats und die Kontraktions- und Erschlaffungsphase der Bewegungen von Muskeln und Zellen. Leipzig 1962.  
(Nova acta Leopold. N.F. 25, H.159).
- Weber, H.H. und K.Meyer: Das kolloidale Verhalten der Muskeleiweißkörper.  
Biochem.Zschr. 266 (1933), S.137-152.
- Weber, H.H. und H.Portzehl: Kontraktion, ATP-Cyclus und fibrilläre Proteine des Muskels.  
Erg.Physiol. 47 (1952), S.369-468.
- Werther, M.: Über die Milchsäurebildung und den Glycogenverbrauch im quergestreiften Muskel bei der Tätigkeit und bei der Totenstarre.  
Arch.Physiol., Bonn, 46 (1889), S.63-92.
- Winterstein, H.: Über die physiologische Natur der Totenstarre des Muskels.  
Arch.Physiol., Bonn, 120 (1907), S.225-248.
- Winterstein, H.: Die Physiologie der Totenstarre.  
Dtsch.Zschr.gerichtl.Med. 2 (1923), S.1-15.
- Wöhlisch, E.; R. du Mesnil de Rochemont und H.Gerschler: Untersuchungen über die elastischen Eigenschaften tierischer Gewebe. I. Elastizitätsmodul, Zerreißfestigkeit, Arbeitsvermögen und elastische Vollkommenheit.  
Zschr.Biol. 85 (1926), S.325-341.



Hiermit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr.Dr. K. W a g n e r für sein freundliches Entgegenkommen und für die Stellung eines Arbeitsplatzes meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Für die Überlassung der Dissertation gilt mein besonderer Dank Herrn Privatdozenten Dr. H. - J. W a g n e r, der mich stets in zuvorkommender Weise beraten hat.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr.Dr. S. K o l l e r und seinem Assistenten Dr. K. Ü b e r l a für die wertvolle Beratung bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse.



## LEBENS LAUF

Am 30. April 1940 wurde ich, Volker Herzau, als Sohn des Augenarztes Dr. med. habil. Werner Herzau und seiner Ehefrau Ingeborg, geborene Schaefer, in Erfurt geboren. Von 1946 bis 1954 empfing ich meine Grundschulausbildung und besuchte danach drei Jahre den humanistischen Zweig der Oberschule. 1957 siedelte unsere Familie nach Mainz über. Dort wurde ich in die Obersekunda des Rabanus-Maurus-Gymnasiums eingeschult und bestand 1960 das Abiturientenexamen.

Seit dem Sommersemester 1960 studiere ich an der Johannes Gutenberg-Universität Medizin und legte 1962 die ärztliche Vorprüfung ab. Am 18. Januar 1966 bestand ich das medizinische Staatsexamen.









